

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de estabilidad de las soluciones de carboplatino
utilizadas en los protocolos de desensibilización hospitalarios.
Análisis de uso en la práctica clínica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rocío Vázquez Sánchez

Directores

**Damián Córdoba Díaz
Javier Sánchez-Rubio Ferrández
Manuel Córdoba Díaz**

**Madrid
Ed. electrónica 2019**



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DE
CARBOPLATINO UTILIZADAS EN LOS PROTOCOLOS DE
DESENSIBILIZACIÓN HOSPITALARIOS.
ANÁLISIS DE USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

TESIS DOCTORAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

ROCÍO VÁZQUEZ SÁNCHEZ

Directores:

Damián Córdoba Díaz

Javier Sánchez-Rubio Ferrández

Manuel Córdoba Díaz

Madrid, 2018



Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Dr. Damián Córdoba Díaz, Profesor contratado, Doctor del Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

Dr. Manuel Córdoba Díaz, Profesor titular del Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

Dr. Javier Sánchez-Rubio Ferrández, Farmacéutico Adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación realizado por Dña. Rocío Vázquez Sánchez titulado: “Estudio de estabilidad de las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización hospitalarios. Análisis de uso en la práctica clínica”, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento y reúne los requisitos necesarios para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor en Farmacia.

Concluido el trabajo bibliográfico y experimental, autorizamos su presentación para que sea juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, a 25 de Octubre de 2018.

Fdo.: Damián Córdoba Díaz

Fdo.: Manuel Córdoba Díaz

Fdo.: Javier Sánchez-Rubio Ferrández

Fruto de esta tesis han resultado los siguientes trabajos de investigación:

Publicaciones:

Vázquez-Sánchez R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Córdoba-Díaz D, Córdoba-Díaz M, Molina-García T. *"Stability of carboplatin infusion solutions used in desensitization protocol"*. J Oncol Pharm Pract. 2018; doi: 10.1177/1078155218772885 (Impact Factor 2017= 1.9)

Vázquez-Sánchez R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Córdoba-Díaz D, Córdoba-Díaz M, Díez-Fernández R, Molina-García T. *"Current situation of carboplatin desensitization protocols in the Hospitals of Spain"* EJHP. 2018; Submitted Manuscript-Awaiting Reviewer Scores. (Impact Factor 2017= 0.53)

Comunicaciones a congresos:

Vázquez-Sánchez R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Córdoba-Díaz D, Córdoba-Díaz M, Molina-García T. *"Stability of carboplatin infusion solutions used in desensitization protocol."* 23rd Congress of the EAHP (European Association of Hospital Pharmacists). Gothenburg (March 2018). Formato póster.

Vázquez Sánchez R, Sánchez-Rubio Ferrández J, Córdoba Díaz D, Córdoba Díaz M, Molina García T. *"Estabilidad del carboplatino a concentraciones utilizadas en los protocolos de desensibilización."* 63 Congreso SEFH (Socienda Española de Farmacia Hospitalaria). Mallorca (Noviembre 2018). Formato póster.

Vázquez Sánchez R, Sánchez-Rubio Ferrández J, Córdoba Díaz D. Córdoba Díaz M. Molina García T. *"Situación actual sobre de preparación de los protocolos de desensibilización de carboplatino en los Servicios de Farmacia de los hospitales españoles"*. 63 Congreso SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria). Mallorca (Noviembre 2018). Formato póster.

Agradecimientos

Siento una enorme gratitud hacia todas las personas que me han ayudado y apoyado, tanto a nivel profesional como personal, con este proyecto tan importante en mi vida profesional.

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Dra. Emilia Barcia Hernández, directora del Dpto. de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria que me ha permitido desarrollar este proyecto.

A la Dra. Teresa Molina García, jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe, a la que admiro profundamente, por haberme brindado la oportunidad de formar parte de su equipo y desarrollar mi carrera profesional aprendiendo de ella, motivándome y transmitiéndome la pasión por mi profesión y apoyándome siempre en los momentos más complicados.

A mis directores de tesis, los Dr. Damián Córdoba Díaz y Manuel Córdoba Díaz, por su compromiso con este proyecto, su dedicación y sus buenos consejos, y al Dr. Javier Sánchez-Rubio Ferrández por haber sido el impulsor para desarrollar este trabajo, por enseñarme y ser mi guía indispensable en este proyecto en todo momento contagiándome su espíritu investigador.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe por su ánimo y energía para seguir adelante, y especialmente a Charo, Montse y Nines, como equipo de enfermería, por su generosa disponibilidad para la preparación de las muestras, su paciencia y su afecto.

A Fede, por ser un compañero indispensable en la vida y haberme soportado y apoyado con todo su cariño en mis momentos de flaqueza estando siempre a mi lado, comprendiéndome y mimándome.

A mis queridos padres y hermana por enseñarme todo lo que soy y apoyarme incondicionalmente en todos los proyectos en los que me he embarcado, siendo parte indispensable de todos mis éxitos. Por su enorme generosidad volcándose en mi formación y dándome todo lo que he necesitado en la vida.

A todos ellos, muchas gracias.

Índice

RESUMEN	1
Introducción	1
Objetivo y resultados	2
Conclusiones	4
SUMMARY	5
Background	5
Objective and results	6
Conclusion	8
INTRODUCCIÓN	9
Parte I: El gran reto del cáncer	9
1. Epidemiología del Cáncer: datos relevantes	9
2. El gasto sanitario y farmacéutico	12
3. Gasto farmacéutico en oncología. Estrategias de eficiencia.	15
Parte II: Cáncer de ovario y reacciones de hipersensibilidad	18
1. Epidemiología y tratamiento del Cáncer de ovario	18
2. Hipersensibilidad a fármacos citostáticos	26
3. Hipersensibilidad a carboplatino	30
4. Protocolo de desensibilización a carboplatino	33
Parte III: Preparación de citostáticos en las unidades centralizadas de mezclas de los Servicios de Farmacia de Hospital.	36
1. Buenas prácticas de preparación de medicamentos	36
2. Medicamentos citostáticos: seguridad de los pacientes y del personal elaborador	40
3. Esterilidad y estabilidad de las preparaciones	43
4. Controversias en la preparación de los protocolos de desensibilización de carboplatino: problemas de estabilidad.	53
PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL DE LA HIPÓTESIS DE TRABAJO	59

Estudio de estabilidad de las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización hospitalarios.

Análisis de uso en la práctica clínica.

Rocío Vázquez Sánchez.

OBJETIVOS 60

Objetivo principal	60
Objetivos secundarios	60

MATERIAL Y MÉTODOS 61

Parte I: Evaluación de la estabilidad de carboplatino a 20µg/mL y 200µg/mL. 61

1. Material	61
2. Selección de las condiciones cromatográficas para la determinación de carboplatino.	67
3. Validación de la técnica analítica	72
4. Estudio de estabilidad físico-química	79

Parte II: Análisis de la preparación de las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización en los Servicios de Farmacia de los hospitales españoles 85

1. Revisión bibliográfica de los distintos protocolos de desensibilización existentes.	85
2. Realización de una encuesta sobre la preparación de los protocolos de desensibilización a carboplatino utilizados en España.	86

Parte III: Impacto económico 90

1. Comparación del coste de la desensibilización frente a las alternativas terapéuticas a dosis habituales.	90
---	----

RESULTADOS 94

Parte I: Evaluación de la estabilidad de carboplatino a concentraciones de 20 y 200 µg/mL 94

1. Selección de las condiciones cromatográficas del método analítico	94
2. Validación de la técnica analítica	99
3. Estudio de estabilidad físico-química	108

Parte II: Análisis de la preparación de las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización en los Servicios de Farmacia de los hospitales españoles 114

1. Revisión bibliográfica de los distintos protocolos de desensibilización existentes.	114
2. Realización de una encuesta sobre la preparación de los protocolos de desensibilización a carboplatino utilizados en España.	117

Parte III: Impacto económico 125

1. Comparación del coste de la desensibilización frente a las alternativas terapéuticas a dosis habituales.	125
---	-----

Estudio de estabilidad de las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización hospitalarios.

Análisis de uso en la práctica clínica.

Rocío Vázquez Sánchez.

DISCUSIÓN	127
Determinación cromatográfica de carboplatino	127
Estabilidad de las soluciones de caboplatino a 200 y 20 µg / mL	129
Preparación de los protocolos de desensibilización	132
Otros agentes quimioterápicos utilizados en los protocolos de desensibilización	134
Protocolos de desensibilización a carboplatino	138
Variabilidad en la práctica clínica respecto a la utilización y preparación de los protocolos de desensibilización	140
Utilización de la matriz de riesgo para determinar la estabilidad de carboplatino	142
Registro Europeo de Desensibilización a Medicamentos	144
Práctica habitual en nuestro hospital sobre los protocolos de desensibilización	145
Costes. Comparación de la terapia alternativa con la terapia de referencia.	148
Novedades terapéuticas en la desesibilización a fármacos	151
CONCLUSIONES	152
BIBLIOGRAFÍA	155



Índice de figuras

Figura 1.	Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2015 (ambos sexos) según REDECAN.	10
Figura 2.	Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en varones en el año 2015 según REDECAN.....	10
Figura 3.	Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en mujeres en el año 2015.....	11
Figura 4.	Evolución del gasto farmacéutico hospitalario devengado acumulado por año y de la tasa de variación interanual.....	14
Figura 5.	Distribución de los costes directos del cáncer en España en 2015	16
Figura 6.	Coste total del cáncer para el Sistema Nacional de Salud en 2015	16
Figura 7.	Recomendaciones sobre el manejo del cáncer de ovario.....	21
Figura 8.	Opciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer de ovario.	22
Figura 9.	Pautas posológicas recomendadas en el tratamiento del cáncer de ovario.	22
Figura 10.	Opciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer de ovario recurrente.....	23
Figura 11.	Clasificación de las RAM según la OMS.	26
Figura 12.	Tipos de Reacciones de Hipersensibilidad según la clasificación propuesta por Gell y Coombs.....	28
Figura 13.	Recomendaciones en caso de desarrollar una RH a platinos en pacientes con cáncer de ovario.....	31
Figura 14.	Relación de medicamentos de alto riesgo en hospitales.....	40
Figura 15.	Recomendaciones de SFPO y ESOP para la estabilidad de medicamentos antineoplásicos.....	46
Figura 16.	Guía de estabilidades de citostáticos según la matriz de riesgo de la GBPP	50
Figura 17.	Hidrolisis del carboplatino en solución acuosa.....	53
Figura 18.	Hidrólisis del carboplatino en solución acuosa y en solución salina (ClNa 0,9%)..	54
Figura 19.	Estabilidad de carboplatino en solución.	57
Figura 20.	Diagrama de un sistema HPLC.....	62

Figura 21.	Características operativas de la columna cromatográfica utilizada en nuestro estudio.....	64
Figura 22.	Ejemplo de un cromatograma.....	65
Figura 23.	Aceptabilidad de los valores del Factor de simetría.	70
Figura 24.	Resolución de picos conseguida con tres columnas con diferentes poderes de resolución.....	71
Figura 25.	diamina[ciclobutano-1,1-dicarboxilato(2-)-0,0']platino	78
Figura 26.	cis-diaminadichloroplatino(II) (cisplatino)	78
Figura 27.	ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico (CBDCA)	78
Figura 28.	Condiciones cromatográficas definidas para el método de detección por HPLC.....	79
Figura 29.	Inspección visual de partículas.	82
Figura 30.	Encuesta sobre protocolos de desensibilización de carboplatino	87
Figura 31.	Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH/ACN: 45/30/25	97
Figura 32.	Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH: 60/40.....	98
Figura 33.	Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH: 80/20.....	98
Figura 34.	Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH: 90/10.....	98
Figura 35.	Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH: 98/2.....	98
Figura 36.	Cromatograma de blanco: G5% + Fase móvil	100
Figura 37.	Cromatograma de la muestra de 500 µg/mL en Agua/MeOH 98:2	100
Figura 38.	Cromatograma de carboplatino 500 µg/mL + HCl 0,1N 50:50 6horas.....	101
Figura 39.	Cromatograma de carboplatino 500 µg/mL + NaOH 0,1N 50:50 6horas.....	101
Figura 40.	Cromatograma de carboplatino 500 µg/mL + H ₂ O ₂ 3% 50:50 6horas.....	102
Figura 41.	Cromatograma de carboplatino 500 µg/mL a T ^a =100° C 6horas.....	102
Figura 42.	Cromatograma de carboplatino 500 µg/mL bajo luz UV 6 horas.	103
Figura 43.	Resumen de los cromatogramas de carboplatino 500 µg/mL sometido a pruebas de degradación forzada: temperatura/fotólisis (A), medio ácido (HCl 0,1N) (B), medio básico (NaOH 0,1N) (C) y oxidación (H ₂ O ₂ 3%) (D).....	103
Figura 44.	Representación gráfica de la linealidad del método.	104
Figura 45.	Robustez. Cromatograma para dos fases móviles a diferentes proporciones.....	107
Figura 46.	Robustez del método. Variaciones en la fase móvil	107

Figura 47.	Representación gráfica de las AUC medias respecto al rango de estabilidad para las soluciones de carboplatino a 200 µg/mL en G5% en bolsas de PP almacenadas a temperatura ambiente a los distintos tiempos de análisis.	108
Figura 48.	Representación gráfica de las AUC medias respecto al rango de estabilidad para las soluciones de carboplatino a 20 µg/mL en G5% en bolsas de PP almacenadas a temperatura ambiente a los distintos tiempos de análisis.	109
Figura 49.	Superposición de los cromatogramas obtenidos para la solución de carboplatino 200 µg/mL en G5% a los tiempos de análisis t=0, t=3, t=6 y t=24horas.	110
Figura 50.	Superposición de los cromatogramas obtenidos para la solución de carboplatino 20 µg/mL en G5% a los tiempos de análisis t=0, t=3, t=6 y t=24horas.	110
Figura 51.	Variaciones observadas en los tiempos de retención para las soluciones de carboplatino a 20 y 200 µg/mL en G5% a los tiempos de análisis t=0, t=3, t=6 y t=24horas.	111
Figura 52.	Superposición de los espectros de absorción para las soluciones de carboplatino de 200 µg/mL, 20 µg/mL y 500 µg/mL en G5% a t=0horas.	112
Figura 53.	Superposición de los espectros de absorción para la solución de carboplatino 200 µg/mL en G5% a los tiempos de análisis t=0, t=3, t=6 y t=24horas.	112
Figura 54.	Superposición de los espectros de absorción para la solución de carboplatino 20 µg/mL en G5% a los tiempos de análisis t=0, t=3, t=6 y t=24horas.	113
Figura 55.	Distribución geográfica por CCAA de respuesta a la encuesta	117
Figura 56.	Percepción de la frecuencia de aparición de RH a carboplatino por hospitales ...	118
Figura 57.	Actuación en los distintos hospitales de España frente a las RH	119
Figura 58.	Tiempo de antelación con el que se preparan las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desnsibilización.....	120
Figura 59.	Tiempo de antelación con el que se preparan las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización según el protocolo utilizado	121
Figura 60.	Concentración de las soluciones utilizadas en los PDC	122
Figura 61.	Periodo de validez establecido para las soluciones de carboplatino con concentración<0,5mg/mL.....	122
Figura 62.	Fuentes para establecer la estabilidad de las soluciones de carboplatino con concentración<0,5mg/mL.....	123
Figura 63.	Motivos para no preparar protocolos de desensibilización a carboplatino.....	124

Figura 64.	Coste total de las distintas combinaciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer de ovario para una media de 6 ciclos de tratamiento.....	126
Figura 65.	Preparación de medicamentos estériles por tipo y número de camas del hospital.....	132
Figura 66.	Ejemplo de la cantidad de fármaco que debe añadirse a cada una de las bolsas, calculado automáticamente para una dosis total de 500 mg de carboplatino.....	146



Índice de tablas

Tabla 1.	Clasificación de tumores de ovario, según el tejido en el que se desarrollan y frecuencia según la SEOM.....	19
Tabla 2.	Características de diferentes combinaciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer de ovario parcialmente sensible a carboplatino.	25
Tabla 3.	Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad según su severidad según National Cancer Institute.	29
Tabla 4.	Protocolo de desensibilización para una dosis total de 500 mg de carboplatino.....	34
Tabla 5.	Matriz de riesgo para la preparación de medicamentos estériles.....	38
Tabla 6.	Productos y reactivos	61
Tabla 7.	Equipos y materiales.....	61
Tabla 8.	Parámetros de idoneidad del sistema cromatográfico para carboplatino.....	71
Tabla 9.	Pruebas de degradación forzada que se deben realizar según el tipo de producto.	73
Tabla 10.	Concentraciones utilizadas en un PDC para una dosis final de 500 mg.....	80
Tabla 11.	SPL y SG referida en los ensayos clínicos pivotaes para las distintas opciones terapéuticas en cáncer de ovario recurrente en pacientes platino-sensibles.....	90
Tabla 12.	PVL de los medicamentos utilizados, dosis administrada y número de viales utilizados por ciclo	92
Tabla 13.	Costes directos asociados a la administración de fármacos en HDO.....	92
Tabla 14.	Condiciones cromatográficas para la determinación de carboplatino por HPLC descritas en la literatura.	94
Tabla 15.	Resultados de los parámetros de idoneidad y selección del método en función de los criterios de aceptación.....	99
Tabla 16.	Linealidad del método.....	104
Tabla 17.	Precisión del método	105
Tabla 18.	Exactitud del método.....	106
Tabla 19.	Robustez del método. Variaciones en el flujo.	106
Tabla 20.	Protocolos de desensibilización de carboplatino descritos en la literatura	114
Tabla 21.	Protocolos de desensibilización utilizados en los hospitales españoles	119
Tabla 22.	Resultados obtenidos para la comparación de costes de las diferentes combinaciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer de ovario.....	126

Tabla 23.	Principales características de los agentes quimioterapicos más frecuentemente implicados en RH y opciones de manejo de las RH.	134
Tabla 24.	Concentraciones (mg/mL) de las bolsas utilizadas en los protocolos de desensibilización de oxaliplatino para una dosis total de 200 mg	136
Tabla 25.	Concentraciones (mg/mL) de las bolsas utilizadas en los protocolos de desensibilización de paclitaxel para una dosis total de 280 mg.....	136
Tabla 26.	Concentraciones (mg/mL) de las bolsas utilizadas en los protocolos de desensibilización de etopósido para una dosis total de 170 mg	137
Tabla 27.	Aplicación de la matriz de riesgo a las soluciones de carboplatino	143
Tabla 28.	Comparación de costes de las diferentes combinaciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer de ovario. Informe GÉNESIS 2011.....	150



Abreviaturas

A

ACN: acetonitrilo

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

API: agua para inyección

A_s: factor de simetría

ASHP: American Society of Health-System Pharmacists)

AUC: Área bajo la curva

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

C

CBDC: cis-diamina ciclobutano-1,1-dicarboxílico

CBDCA: ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico

CCAA: Comunidades Autónomas

CNHIM: Centro Nacional de Información sobre Medicamentos Hospitalarios

C_R: concentración recuperada

D

DLP: Doxorubicina liposomal pegilada

E

EM: errores de medicación

ESOP: European Society of Oncology Pharmacists

EUCAN: Observatorio Europeo del Cáncer

F

FR: factor de respuesta

G

G5%: glucosa al 5%

GBPP: Guía de buenas prácticas de preparación

GEDEFO: Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica

GFR: tasa de filtración glomerular

GLOBOCAN: Observatorio Mundial de Cáncer

GMPs: Normas de correcta fabricación de medicamentos



H

h: altura del pico

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

HTS: Hormonoterapia sustitutiva

HDO: Hospital de Día Onco-hematológico

I

ICH: Comité Internacional de Armonización

IgE: Inmunoglobulinas E

ILP: Intervalo libre de platino

ISCH: Instituto de Salud Carlos III

ISMP: Instituto para el Uso seguro de los Medicamentos

K

k': factor de capacidad

L

LC: Límite de Cuantificación

LD: Límite de Detección

M

MP: medicamentos peligrosos

N

N: número de platos teóricos

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health

O

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSHA: Occupational Safety and Health Administration

P

PDC: Protocolos de desensibilización de carboplatino

PIB: Producto Interior Bruto

PP: polipropileno

R

R: porcentaje de recuperación

r²: coeficiente de determinación

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

REDEME: Registro Español de Desensibilizaciones a Medicamentos

RH: Reacciones de hipersensibilidad

R_s: resolución de picos

RSD: desviación estandar relativa

S

S: pendiente de la curva

SEAIC: Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SF: suero fisiológico

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalario

SFPO: French Society of Hospital Pharmacists

SG: Supervivencia Global

SLP: Supervivencia libre de progresión

SNS: Sistema Nacional de Salud

T

TBAH: hidróxido tetrabutilamonio

t_m : tiempo muerto

t_R : tiempo de retención

U

UCM: unidad centralizada de mezclas

USP: Farmacopea de los Estados Unidos de América

UV/Vis: Ultravioleta/Visible

V

v/v: volumen/volumen

VHC: Virus Hepatitis C

W

w: anchura del pico

w/m: agua/metanol

WAO: World Allergy Organization

λ

λ : longitud de onda

Σ

σ : desviación estándar



RESUMEN

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES DE CARBOPLATINO UTILIZADAS EN LOS PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN HOSPITALARIOS. ANÁLISIS DE USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Introducción

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) a carboplatino suponen un gran desafío en el manejo de los pacientes con cáncer de ovario.

Los protocolos de desensibilización a carboplatino (PDC) basados en la reintroducción gradual de pequeñas cantidades de fármaco hasta alcanzar las dosis terapéuticas completas se han posicionado como una práctica segura y efectiva para continuar el tratamiento cuando sea necesario en pacientes que hayan desarrollado RH previas. Uno de los PDC más utilizado es el propuesto por *Castells et al.* (1–3) basado en tres soluciones (X/100 mg, X/10 mg y X mg, siendo X la dosis terapéutica total para cada paciente) que se administran en doce pasos aumentando de forma progresiva la velocidad de infusión. Sin embargo, existen, y se utilizan en la práctica clínica habitual distintos PDC que varían en cuanto a la validación del protocolo, pasos que requieren, concentraciones de las soluciones, medios de dilución, velocidad de administración e intervalos de tiempo que pueden oscilar entre 2 y 16 horas(3–7).

El debate fundamental se basa en la falta de información sobre la estabilidad de las soluciones utilizadas en los PDC cuando la concentración es menor que la establecida en ficha técnica (0,5mg/mL).

Objetivo y resultados

Los objetivos principales son determinar la estabilidad físico-química de carboplatino a concentraciones de 200µg/mL y 20 µg/mL en 250mL de G5% en bolsas de polipropileno y protegido de la luz a temperatura ambiente a las 3, 6 y 24 horas a través de un método cromatográfico desarrollado por HPLC y conocer la práctica actual respecto a la preparación y utilización de los PDC en los distintos hospitales españoles.

Para determinar la estabilidad físico-química se prepararon 3 muestras para cada concentración a estudio y se analizaron por duplicado a tiempo= 0, 3, 6 y 24 horas. Se consideraron estables cuando el porcentaje de concentración de carboplatino recuperada (representada por el % de AUC respecto el inicial a t=0h) se mantenía dentro del rango 95-105%. La estabilidad física se evaluó mediante inspección visual. El análisis cualitativo se realizó a través de la comparación de los espectros UV para cada concentración a los distintos tiempos y con el espectro a t=0 horas de una solución referencia de 500µg/mL.

El método desarrollado resultó adecuado para el estudio, cumpliendo con los criterios de validación. LOD = 0,69µg/mL y LOQ = 2,1µg/mL. Tiempo de retención=5,2minutos. Los productos de degradación se separaron claramente del pico de carboplatino.

Para la solución 200µg/mL el porcentaje de carboplatino recuperado se mantuvo en el rango entre 95-105% durante todo el periodo de estudio. Sin embargo para la solución 20µg/mL fue mayor de 105% desde t=3horas. En ninguno de los casos se detectaron productos de degradación ni se observaron alteraciones macroscópicas en la inspección visual. La comparación cualitativa de los espectros mostró que el carboplatino permanecía intacto durante todo el estudio para 200µg/mL, pero se observaron ligeras variaciones en el espectro para 20µg/mL.

Para conocer la práctica actual respecto a la preparación y utilización de los PDC en los hospitales españoles se envió una encuesta on-line a los farmacéuticos de los hospitales españoles encargados del área de oncología con preguntas divididas en los

ítems: Frecuencia de aparición de RH y motivo de utilización de PDC, PDC utilizado en cada hospital, estabilidad establecida para las soluciones de carboplatino utilizadas y causas de no utilización.

Se obtuvieron un total de 49 respuestas con representación de la mayoría de la geografía española, con una alta participación de la Comunidad de Madrid y Cataluña.

La mayoría de los hospitales utilizan PDC cuando los pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad (65%), especialmente si no hay otras alternativas terapéutica efectivas o eficientes.

Se detectó la utilización de 6 PDC diferentes, algunos de ellos derivados de la adaptación del protocolo propuesto por *Castells et al.* basado en tres soluciones que se administran en 12 pasos aumentando de forma progresiva la velocidad de infusión durante 6 horas que resultó ser el más utilizado. El 91% utilizan PDC de varias soluciones, mientras que un 9% puso de manifiesto la utilización de una única solución de carboplatino.

Todos los PDC basados en varias soluciones tienen alguna con concentración de carboplatino $< 0,5$ mg/mL. Las soluciones siempre se preparan en las unidades centralizadas de quimioterapia de las farmacias de hospital. En el 47,9% de los hospitales los PDC se preparan con más de 12 horas de antelación a la administración, mientras que el resto, lo hace con menos de 12 horas, siendo un 31,2% preparaciones extemporáneas. Un 79,3% establecen un periodo de validez ≥ 12 horas pero la mayoría establece 24 horas y un 14% recomiendan administración inmediata. El principal motivo para no preparar PDC es la escasez de personal y de recursos (58,8%) seguido de la falta de información de estabilidad (11,8%).

Conclusiones

La solución de carboplatino de concentración 200 µg/mL en suero glucosado puede considerarse estable durante 24 horas a temperatura ambiente en bolsas de polipropileno.

No se ha podido demostrar que la solución de carboplatino 20 µg/mL en suero glucosado a temperatura ambiente en bolsas de polipropileno sea estable durante el periodo de estudio.

A nivel nacional se han implementado con éxito distintos PDC. A pesar de la amplia práctica y experiencia con los PDC, la falta de consenso sobre cuál utilizar y de información sobre la estabilidad de carboplatino a las concentraciones usadas en los PDC predispone una praxis muy heterogénea entre los distintos hospitales, suponiendo incluso un motivo de no utilización en algunos hospitales.

SUMMARY

STABILITY OF CARBOPLATIN INFUSION SOLUTIONS USED IN DESENSITIZATION PROTOCOL AND CARBOPLATIN DESENSITIZATION PROTOCOL. USE IN CLINICAL PRACTICE.

Background

The management of hypersensitivity reactions (HSRs) is one of the major clinical challenges when treating patients with relapse/recurrent ovarian malignancies.

Desensitization protocols allow the continuation of treatment in patients who have presented HSRs by gradually re-introducing small amounts of the drug up to full therapeutic doses and desensitization offers an effective and safe way to keep the treatment in patients who have presented HSRs

One of the most used carboplatin desensitization protocol proposed by *Castells et al.* Is based on three solutions that are delivered in 12 consecutive steps with increasing infusion rates. However, several desensitization protocols have been successfully implemented in clinical practice but these published protocols are heterogeneous and vary in terms of safety, administration times, number of dilutions, solvents, effectiveness, and validation. In addition, carboplatin stability seems to depend on concentration and a reasonable doubt on the stability of diluted concentrations used in these protocols arises because the lack of information when carboplatin concentration is below 0.5mg/mL as indicate the drug manufacturer.

Objective and results

The aim of this study is to determine the stability of carboplatin solutions diluted to 200 µg/mL and 20 µg/mL (100-fold and 10-fold dilutions of the final target concentration and calculated for a total target dose of 500 mg of carboplatin) in 250mL of 5% dextrose in polypropylene infusion bags stored 24 h at room temperature.

We also aim to evaluate current practice in Spanish hospitals about carboplatin desensitization protocol.

To determine the physical-chemical stability, a solution of 500µg/mL of carboplatin was used as standard reference and for each concentration the infusion solutions were prepared in triplicate and analyzed in duplicated at t=0 h, 3 h, 6 h, and 24 h by stability-indicating HPLC. Chemical stability was defined as retention of 95%-105% of the initial concentration. Test solutions without changes or precipitates were defined as physically stable. Qualitative analysis was evaluated by comparing the absorption spectrum obtained with the reference spectra at t=0 h.

The HPLC developed method was found to be suitable for the stability study of carboplatin. LOD = 0.69µg / mL and LOQ = 2.1µg / mL. Retention time = 5.2 minutes. Forced degradation assays revealed peaks corresponding to the intact carboplatin and additional peaks of unknown degradation products which were clearly resolved from the carboplatin peak.

The mean percentage of the initial concentration remaining was between 95% and 105% for all carboplatin 200µg/mL solution samples during the study time. However the mean percentage of the initial concentration remaining was >105% after 3 h of storage at room temperature for 20 µg/mL solution samples. No degradation products neither macroscopic alteration were detected. The spectra analysis showed that carboplatin remained intact during the study in 200 µg/mL solution, however it could not be guaranteed in 20 µg/mL solution.

An online survey was addressed to Spanish hospital pharmacies, inquiring about local desensitization protocols to evaluate the implementation of carboplatin-desensitization protocols in Spanish hospitals was designed.

The survey consisted on a single-answer questions grouped into four categories: knowledge about actual carboplatin HSRs rates and reasons for desensitization protocols utilization, protocols used at the institution, the stability given to carboplatin solutions prepared at the pharmacy and non-utilization causes.

49 answers spread throughout the Spanish geography were completed. Most hospitals have local desensitization protocols and these are used when HSRs occur, especially if there are no other treatment alternatives.

Six different carboplatin desensitization protocols were described by respondents. Most of them consist on three solutions diluted in 250 mL of dextrose 5%, administered in 12 steps with a total duration of 6 h as is described by *Castells et al.* The solutions are always prepared in the chemotherapy centralised units of hospital pharmacies. In most institutions, the carboplatin is diluted more than 12h before administration (47.8%) while, in others, dilutions are made right before administration due to lack of stability information.

Most pharmacies prepare carboplatin solutions below the lower limit of dilution stated by the manufacturer (0.5mg/mL). Maximum storage period is above 12 h in most cases (79.9%).

In those pharmacies that do not have desensitization protocols for carboplatin, the main reasons are staff and resources shortages (58.8%) followed by the lack of stability information (11.8%).

Conclusion

Carboplatin 200µg/mL solution can be considered stable for 24 h at room temperature in 5% dextrose PP infusion bags.

It cannot be proved that carboplatin 20µg/mL solution is stable for at least 3h in the same conditions.

The lack of consensus on which protocol must be followed and data supporting the stability of the diluted product, contribute to an important variability among the hospitals about current carboplatin desensitization practice.

INTRODUCCIÓN

Parte I: El gran reto del cáncer

1. Epidemiología del Cáncer: datos relevantes

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el año 2012 según los últimos datos disponibles (estimados por los proyectos EUCAN y GLOBOCAN, OMS) y seguirá aumentando según las estimaciones poblacionales que indican que el número de casos nuevos al año alcanzará los 22 millones en las dos próximas décadas(8,9).

En España, desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres. El número de tumores diagnosticados ha experimentado un crecimiento constante en España en los últimos 20 años debido no sólo al aumento poblacional, sino también a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida. Así, según REDECAN, el número total de nuevos casos de cáncer en España en 2015 fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres) superando ya en más de mil casos la estimación prevista para el año 2020. Estos datos suponen que uno de cada dos hombres y una de cada tres mujeres tendrá un cáncer a lo largo de su vida(10).

Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en el año 2015 fueron colorrectal (41.441 casos), próstata (33.370 casos), pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y vejiga (21.093 casos) [Figura 1.].

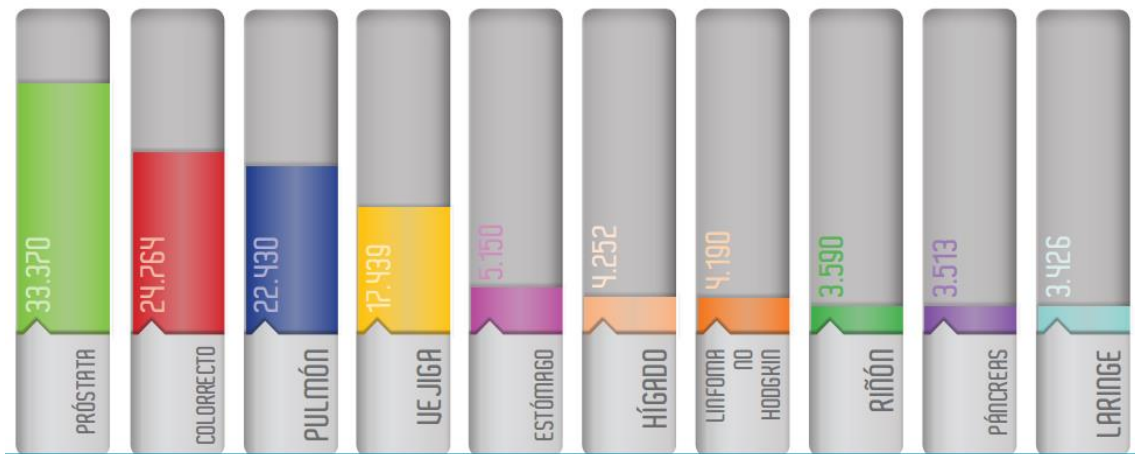
Figura 1. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2015 (ambos sexos) según REDECAN.



Fuente: Las cifras del Cáncer en España. SEOM 2017.

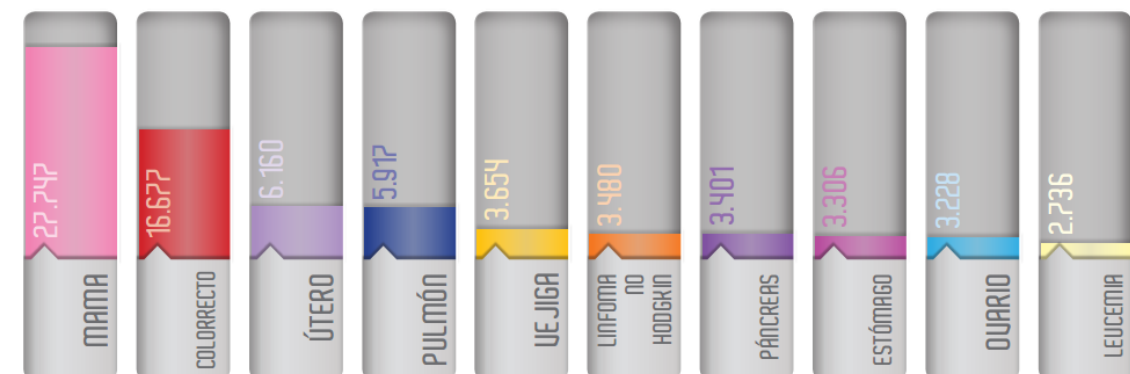
Mientras que en los varones los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados en España en el año 2015 fueron próstata (33.370 casos), colo-rectal (24.764 casos), pulmón (22.430), vejiga (17.439) y estómago (5.150 casos) [Figura 2.]; por su parte, en mujeres fueron el cáncer de mama (27.747), colo-rectal (16.677), cuerpo uterino (6.190), pulmón (5.917) y vejiga (3.654) [Figura 3.].

Figura 2. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en varones en el año 2015 según REDECAN.



Fuente: Las cifras del Cáncer en España. SEOM 2017.

Figura 3. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en mujeres en el año 2015



Fuente: Las cifras del Cáncer en España. SEOM 2017.

Los tumores también constituyen una de las principales causas de ingresos hospitalarios. En 2015 los tumores provocaron la tercera causa de estancia hospitalaria (3.599.306 estancias), por detrás de las enfermedades del aparato circulatorio (3.886.462 estancias) y respiratorio (3.886.462)(11).

En términos de mortalidad los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en la población general son el cáncer de pulmón y el cáncer colo-rectal (12). Según los datos del Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII, los tumores fueron la primera causa de muerte en 2014 entre los varones en España (65.014 fallecimientos), por delante de las enfermedades cardiovasculares (52.907 fallecimientos) y las enfermedades respiratorias (24.798 fallecimientos); y suponen la segunda causa de muerte en mujeres (41.020 fallecimientos) por detrás de las enfermedades cardiovasculares (63.546 fallecimientos). Así, en el año 2015, una de cada tres muertes en varones y una de cada cinco en mujeres en España, se debieron a tumores malignos; es decir más de una de cada 4 muertes en España se debieron a distintos tipos de cáncer(10).

Afortunadamente los avances en este campo de la medicina han sido notables, mejorando la SG de los pacientes gracias a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y los avances terapéuticos. Aunque los resultados de estas actividades se verán reflejados más fidedignamente en los datos epidemiológicos de estos últimos años, la mortalidad por tumores ya se ha visto reducida en un 1,32%

al año entre el 2003-2012. Pese a que se experimentó un aumento global de la incidencia, según el Instituto Nacional de Epidemiología y aunque la mortalidad sigue siendo elevada, los estudios indican que la supervivencia de los pacientes con cáncer ha aumentado de forma continua en los últimos años. La supervivencia de los pacientes con cáncer en nuestro país es similar a la del resto de países de nuestro entorno situándose en un 53 % a los 5 años(11).

Con todo esto, se prevé que el cáncer seguirá siendo uno de los grandes retos sanitarios de los próximos tiempos y será necesaria la utilización de una gran cantidad de recursos en el manejo de esta patología, incluyendo el tratamiento con fármacos antineoplásicos.

2. El gasto sanitario y farmacéutico

El avance en el conocimiento del cáncer constituye uno de los grandes logros de la investigación científica en el ámbito de la medicina de los últimos años. Dicho avance ha permitido el desarrollo de distintas moléculas y esquemas de tratamiento que ofrecen en la actualidad a nuestros pacientes unas mayores expectativas en cuanto a curación, prolongación de la supervivencia o aumento de la calidad de vida. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que, en ocasiones, estas nuevas herramientas resultan muy costosas y dado el carácter limitado de los recursos disponibles deben utilizarse de una manera eficiente y equitativa.

El incremento del gasto sanitario en los países desarrollados supone una preocupación seria, y muchos investigadores y los diseñadores de políticas económicas están desarrollando proyectos centrados en la búsqueda de alternativas capaces de modificar esta tendencia.

Es importante tener en cuenta que el gasto sanitario es socialmente más aceptable que otras partidas de gasto público, dado el impacto que el bienestar físico y la mejora de la atención, o la reducción de riesgos de salud mediante la prevención tienen en la opinión pública. Asimismo, existe una relación establecida entre el gasto sanitario y el estado de salud de la población. Sin embargo, independientemente del volumen del gasto, es necesario controlar la eficiencia del mismo. Es decir, se debe

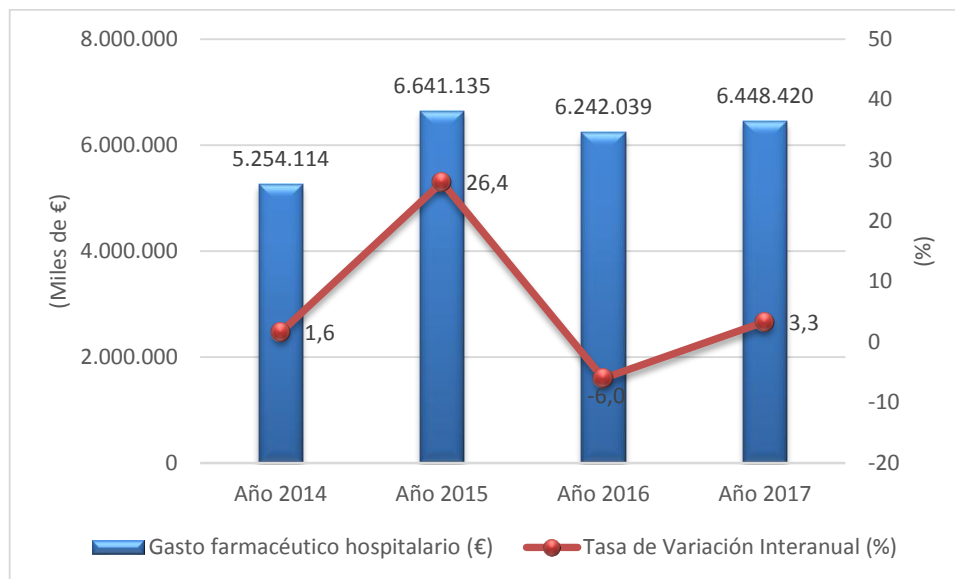
intentar obtener el máximo grado de satisfacción por los servicios sanitarios, y por tanto el máximo estado de salud de la población, con la mínima cantidad posible de recursos(13). La tendencia actual sugiere que el crecimiento de la utilización de recursos en el tratamiento antineoplásico se acelerará en los próximos años debido al desarrollo de nuevas opciones de tratamiento, más costosas, y al aumento del número de casos de cáncer debido al envejecimiento de la población y a los métodos de detección precoz (14).

Según los últimos datos publicados, en España, el **gasto total del Sistema Sanitario Español** supuso en el año 2014 95.722 millones de euros (66.826 millones financiados por el sector público y 28.895 millones financiados por el sector privado), lo que representa el 9,2% del PIB (6,4% gasto sanitario público y 2,8% privado)(15).

En el año 2015, el **gasto farmacéutico público** entre las CCAA experimentó un aumento de 1.85% en comparación con el gasto registrado en el año anterior. Sin embargo, el dato registrado (9.534 millones de euros) es un 14,8% inferior al presentado en el año 2007 cuando se registraba un total de 11.191 millones de euros. De todas las CCAA, Andalucía, Cataluña, Comunidad Valenciana y Madrid representan el 55% sobre el total de gasto farmacéutico siendo a su vez las de mayor relevancia en lo que a población se refiere(16).

Respecto al **gasto hospitalario público farmacéutico en España**, desde 2010 ha moderado fuertemente su crecimiento con respecto a las tasas que registró en la primera década de 2000 (una caída de más de 13 puntos porcentuales de media). El anómalo crecimiento de 2015 se debió fundamentalmente al fuerte gasto coyuntural en fármacos innovadores contra el VHC. Por el contrario, en 2016 el mercado ha corregido en buena parte el crecimiento puntual de 2015 a causa, casi en exclusiva, de la reducción experimentada en la inversión en VHC (17). Así, en el 2017 el gasto en farmacia hospitalaria se estabiliza en torno a 6.400 millones de euros con un crecimiento interanual alrededor del 3% [Figura 4.].

Figura 4. Evolución del gasto farmacéutico hospitalario devengado acumulado por año y de la tasa de variación interanual.



Fuente: Ministerio de Hacienda y Función Pública en cumplimiento del título sobre Transparencia y sostenibilidad del gasto sanitario de la Ley 14/1986

El **gasto farmacéutico en la Comunidad de Madrid** en el año 2016 fue 2.185 millones de euros, lo que representa el 30% del presupuesto de Consejería de Sanidad y 11,33% del presupuesto de la Comunidad. Este gasto ha decrecido en un 2,52% con respecto al año 2015. El 55,49% del gasto fue debido a receta médica, mientras que el 44,51% fue debido a adquisiciones directas, especialmente en atención especializada (gasto farmacéutico hospitalario).

El gasto farmacéutico hospitalario se debe mayoritariamente a medicamentos que se dispensan a pacientes no ingresados, es decir, a la dispensación ambulatoria, especialmente de productos oncológicos, terapias biológicas y antivirales, que son los responsables del 64% del gasto hospitalario total (18). El aumento del gasto en la dispensación ambulatoria apunta hacia un cada vez más importante impacto económico de los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer.

3. Gasto farmacéutico en oncología. Estrategias de eficiencia.

A nivel mundial el gasto en medicamentos oncológicos alcanzó en 2014 los 89.000 millones de euros según el Informe Global sobre las tendencias del mercado oncológico 2015 elaborado por IMS Health (19). Esta cifra supone que el gasto en tratamientos oncológicos aumentó un 10,3% en 2014 respecto al año anterior y que, a nivel global, el gasto en medicamentos oncológicos representó el 10,8% del gasto total en medicamentos en 2014.

Estados Unidos representó el 42,2% del gasto total en medicamentos oncológicos, seguido de Alemania, Francia, Gran Bretaña, España e Italia. En estos cinco países europeos el gasto en medicamentos oncológicos se ha incrementado un 1,4% desde 2010, ya que en 2010 el gasto en medicamentos para el cáncer supuso el 13,3% del gasto total en medicamentos mientras que las cifras de 2014 indican que el importe destinado a fármacos oncológicos supuso el 14,7%.

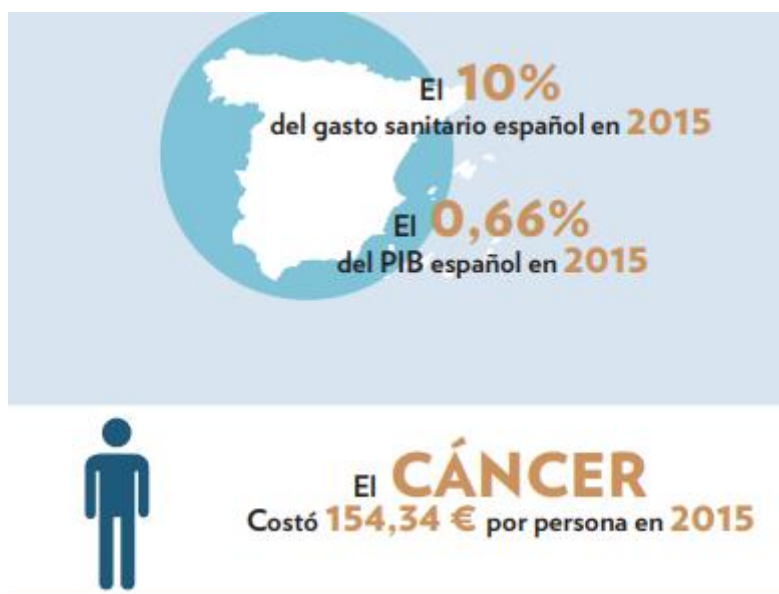
Las cifras, aunque discretas, indican que se ha producido un aumento en el gasto en medicamentos oncológicos de forma generalizada. Sin embargo, España, según el informe de IMS Health, es el único país que en 2014 gastó menos en medicamentos oncológicos que en 2010, un 1% menos, a pesar del aumento en la incorporación de innovaciones terapéuticas (15).

En 2015 los costes directos del cáncer en España se estimaron en 4.818 millones de euros, de los cuales un 94% recayó directamente sobre los hospitales y sólo un 6% sobre atención primaria. El consumo de antineoplásicos en el 2015 ha sido de 1.717 millones de euros representando el 35,64% del total de los costes directos del cáncer, mientras que los costes hospitalarios por cáncer representaron un 58,05%(20) [Figura 5.].

Figura 5. Distribución de los costes directos del cáncer en España en 2015

Fuente: La Carga del Cáncer en España. OMAKASE Consulting. 2018.

Agrupando los costes directos, indirectos e intangibles que impactan en el Sistema Nacional de Salud, el coste total del cáncer se estimó en 7.168 millones de euros en 2015, lo que representó un 10% del gasto sanitario público, un 0,66% del PIB y un coste aproximado de 154,34 euros por persona [Figura 6.].

Figura 6. Coste total del cáncer para el Sistema Nacional de Salud en 2015

Fuente: La Carga del Cáncer en España. OMAKASE Consulting. 2018.

Cada año se incorporan a las guías farmacoterapéuticas medicamentos innovadores, que presentan un precio elevado por el coste asociado a su desarrollo clínico. Esta innovación terapéutica en el área de la oncología es una realidad evidente, y el empleo de fármacos oncológicos de última generación está siendo cada vez más generalizado. Sin embargo, según las previsiones que ofrece IMS Health, para el año 2018 se espera que el gasto mundial en medicamentos oncológicos alcance entre los 105.000 millones y los 132.000 millones de euros. Esto significaría un crecimiento anual de entre el 6 y el 8% en comparación con el 6,5% observado en los últimos cinco años. Esto se debe a que el aumento de la demanda y la aparición de nuevas opciones terapéuticas se están compensando en cierta medida por la nueva competencia de los biosimilares y genéricos tras el vencimientos de patentes(19).

Pero también se están utilizando otras estrategias con el fin de contener el incremento en el gasto y llevar a cabo una utilización eficiente de los recursos en oncología como: el manejo ambulatorio de la enfermedad, el posicionamiento terapéutico, la selección de tratamientos en base a criterios farmacogenéticos, la participación en ensayos clínicos, e incluso estrategias relacionadas directamente con el proceso de elaboración centralizada (21) y la reutilización de viales reconstituidos o preparaciones que no se han llegado a administrar.

En definitiva, el cáncer constituye y seguirá a largo plazo representando un importante reto sanitario en términos de morbilidad, mortalidad y costes.

Parte II: Cáncer de ovario y reacciones de hipersensibilidad

1. Epidemiología y tratamiento del Cáncer de ovario

En España, en el año 2015, los tumores más frecuentemente diagnosticados en mujeres fueron: mama, colo-rectal, útero, pulmón, vejiga, páncreas, ovario y estómago. Respecto a la mortalidad entre las mujeres, el tumor que causó un mayor número de fallecimientos en España en el año 2014 fue el cáncer de mama (6.213 fallecimientos), por delante del cáncer de colon (4.827 casos), pulmón (4.047 casos), páncreas (3.085 casos), estómago (2.194), útero (2.185) y ovario (2.152)(11).

Así, el cáncer de ovario se encuentra entre los 10 tumores más frecuentes en mujeres representando alrededor del 5% de los tumores femeninos. Además, se asocia a una elevada mortalidad, de manera que actualmente es el tumor ginecológico que más muertes ocasiona, en especial en los países desarrollados. La mortalidad del cáncer de ovario en España representa el 58,9% de los casos identificados, porcentaje muy superior al de otros tipos de cáncer debido sobre todo a la ausencia de síntomas específicos al inicio, la falta de avances significativos en el tratamiento durante los últimos años y a la inexistencia de un sistema de diagnóstico precoz eficaz, lo que conlleva que la mayoría de pacientes (hasta un 75%) se presenten con enfermedad diseminada al diagnóstico. Este tumor es propio de las edades medias de la vida y la mayoría de los casos se diagnostican entre los 45 y los 75 años (22).

Desde el punto de vista clínico patológico el cáncer de ovario se divide en 3 grupos: carcinoma epitelial (representa el 85-90% de los cánceres de ovario), tumores de células germinales y tumores del estroma (muy infrecuentes). El cáncer epitelial de ovario es el más frecuente y el más agresivo(23) [Tabla 1.].

Tabla 1. *Clasificación de tumores de ovario, según el tejido en el que se desarrollan y frecuencia según la SEOM*

Tipo de tumor	Tejido en el que se desarrolla	Subtipos		Proporción de casos
Tumores epiteliales	Tejido epitelial	Benignos		≈90%
		Bajo potencial maligno		
		Malignos*	Seroso (=40%)	
			Endometriode (=15%)	
			Mucinoso (=15%)	
			De células claras (=5%)	
	Indiferenciado (=20%)			
Tumores de células germinales	Tejido germinal	Teratoma	Maduro	≈10%
			Inmaduro*	
		Disgerminoma*		
		De seno endodérmico (tumor del saco vitelino)*		
		Coriocarcinoma*		
Tumores de células estromales	Tejido estromal	Benignos	Tecomas	≈10%
			Fibromas	
		Malignos*	De células granulosas	
			De teca granulosa	
			De células de Sertoli-Leydig	

(*) Subtipos de tumores con malignidad asociada implican la aparición de cáncer de ovario

Fuente: *El Cáncer de Ovario en España. Antares Consulting. 2013.*

Aunque no existen factores etiológicos claramente definidos, se han identificado una serie de factores hormonales, ambientales y genéticos que podrían estar vinculados al desarrollo de cáncer epitelial de ovario(24):

- **Factores de riesgo asociados a aspectos reproductivos u hormonales**

Antecedentes personales relacionados con la reproducción: las mujeres nulíparas tienen mayor probabilidad de padecer un cáncer de ovario, sin conocerse científicamente las causas de este riesgo. El riesgo de desarrollar un cáncer de ovario desciende con cada embarazo, y la lactancia hace reducir el riesgo aún más.

Hormonoterapia sustitutiva: las mujeres postmenopáusicas que hayan recibido tratamiento de HTS, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Sin embargo, es un riesgo reversible, que se reduce tras abandonar esta terapia.

- **Factores de riesgo ambientales**

Tabaquismo: las mujeres fumadoras tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Algunos estudios indican que este riesgo solo existe para el desarrollo de cáncer de ovario de tipo mucinoso.

Edad: la edad se considera un factor de riesgo para el cáncer en general y por tanto también para el de ovario, dado que la incidencia de éste aumenta con la edad y la supervivencia disminuye en edades superiores a 65 años.

Obesidad

- **Factores de riesgo asociados a aspectos genéticos.**

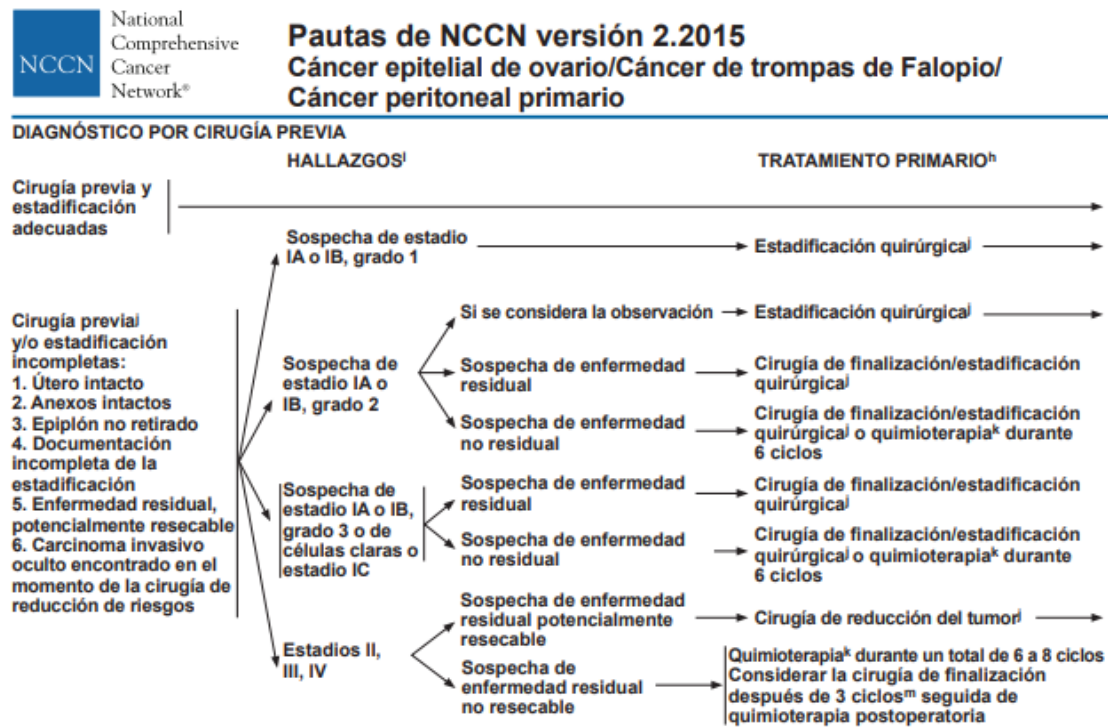
Antecedentes familiares de cáncer de ovario: entre el 5 y el 10% de las mujeres que presentan cáncer de ovario hereditario.

Mutaciones de los genes BRCA: Las mutaciones genéticas más frecuentes relacionadas con el cáncer de ovario se encuentran en los genes supresores tumorales BRCA1 y BRCA2, aunque no todas las mujeres que tienen estas mutaciones genéticas desarrollan un cáncer de ovario.

Antecedentes previos de otros cánceres: especialmente de cáncer de mama, colon, útero o páncreas tienen mayor riesgo de padecer cáncer de ovario.

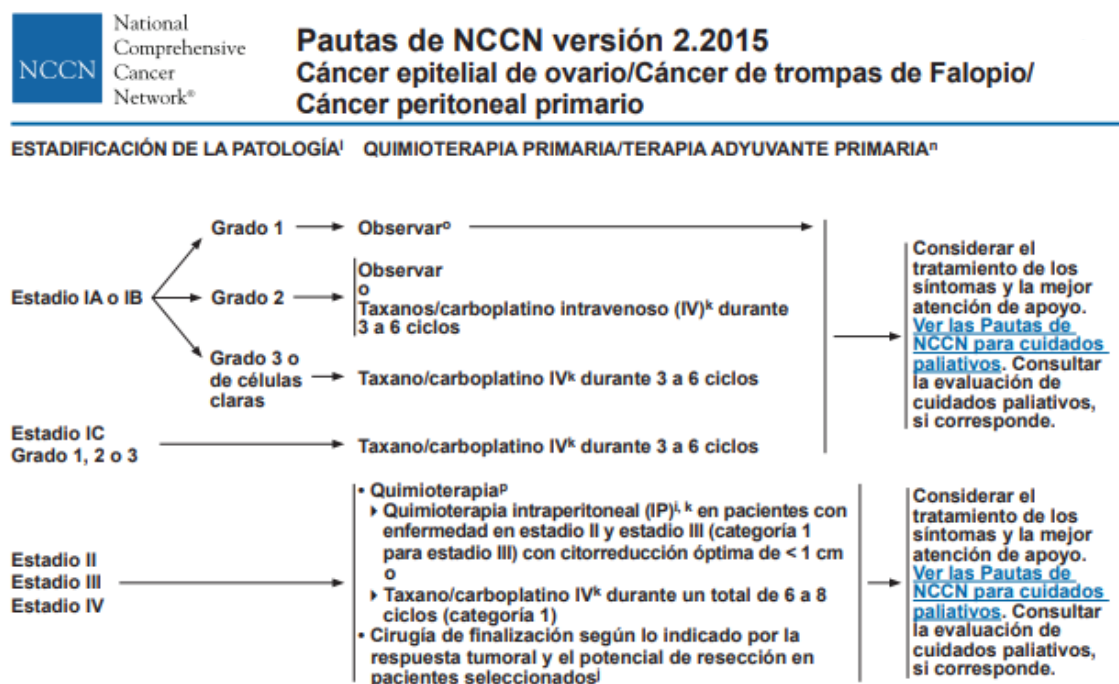
Por el contrario, existen otros factores que parecen disminuir el riesgo de cáncer de ovario como los periodos prolongados de supresión de la ovulación, los anticonceptivos orales o algunas intervenciones quirúrgicas ginecológicas como la ligadura de trompas o la histerectomía simple (25).

La cirugía y la quimioterapia son los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer de ovario [Figura 7.]. La cirugía juega un papel clave en todos los estadios de la enfermedad y la quimioterapia basada en platinos se utiliza en la adyuvancia de algunos estadios iniciales, pero sobre todo en la enfermedad avanzada y en la recaída(25).

Figura 7. Recomendaciones sobre el manejo del cáncer de ovario.

Fuente: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015.

Actualmente, las principales guías clínicas y conferencias de consenso han establecido como tratamiento estándar el esquema de carboplatino (AUC=5-6) y paclitaxel (175 mg/m²). En los estadios iniciales I y II se deben recibir entre 3 y 6 ciclos de tratamiento adyuvante ya que en el estudio GOG-157 se observó una menor tasa de recaídas en el brazo de 6 ciclos pero sin alcanzar la significación estadística y sin encontrarse diferencias en la SG frente a recibir 3 ciclos de tratamiento (26). El tratamiento se omite en las pacientes intervenidas en estadios IA-IB, en las que la cirugía es curativa por sí misma. Por su parte, en los estadios avanzados III y IV se ha definido un total de 6- 8 ciclos de tratamiento basándose en los estudios aleatorizados europeos ICON-1 y ACTION (27,28) [Figura 8, 9].

Figura 8. Opciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer de ovario.

Fuente: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015.

Figura 9. Pautas posológicas recomendadas en el tratamiento del cáncer de ovario.

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

Pautas de NCCN versión 2.015
Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de trompas de Falopio/
Cáncer peritoneal primario

[Índice de Pautas de](#)
[Índice de cáncer de](#)

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA (3 de 3)
(PARA CÁNCER DE OVARIO, DE TROMPAS DE FALOPIO Y PERITONEAL PRIMARIO)

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PRIMARIA/TERAPIA ADYUVANTE PRIMARIA PARA ESTADIO II-IV^{1,2}

- Régimen IP/IV
 - Paclitaxel 135 mg/m² IV en infusión continua durante 3 o 24 h³ el día 1; cisplatino 75-100 mg/m² IP, el día 2 después de paclitaxel IV; paclitaxel 60 mg/m² IP el día 8. Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos. (categoría 1)
- Regímenes IV
 - Paclitaxel 175 mg/m² IV durante 3 horas seguido de carboplatino⁴ AUC 5-6 IV durante 1 hora el día 1. Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos. (categoría 1)
 - Dosis densas de paclitaxel 80 mg / m² IV durante 1 hora los días 1, 8 y 15 seguido de carboplatino⁴ AUC 5-6 IV durante 1 hora el día 1. Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos. (categoría 1)
 - Paclitaxel 60 mg/m² IV, durante 1 hora seguido de carboplatino AUC 2 IV durante 30 minutos. Semanal durante 18 semanas.⁵ (categoría 1)
 - Docetaxel 60-75 mg/m² IV durante 1 hora seguido de carboplatino⁴ AUC 5-6 IV durante 1 hora el día 1. Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos. (categoría 1)
 - Regímenes que contienen bevacizumab según ICON-7 y GOG-218:
 - Paclitaxel 175 mg/m² IV durante 3 horas seguido de carboplatino⁴ AUC 5-6 IV durante 1 hora, y bevacizumab 7,5 mg/kg IV durante 30 a 90 minutos el día 1. Repetir cada 3 semanas por 5 o 6 ciclos. Continuar con bevacizumab hasta por 12 ciclos adicionales. (categoría 3)
 - o
 - Paclitaxel 175 mg/m² IV durante 3 horas seguido de carboplatino⁴ AUC 6 IV durante 1 hora el día 1. Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos. A partir del día 1 del ciclo 2, administrar bevacizumab 15 mg/kg IV durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas hasta por 22 ciclos. (categoría 3)

Fuente: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015.

Se calcula que mientras que en los estadios iniciales la probabilidad de recaída es del 20-30%, en las pacientes diagnosticadas en estadios avanzados el porcentaje de recaídas ronda el 75-80%. La elección del tratamiento más adecuado en estos casos depende de varios factores, pero principalmente del ILP, definido como el tiempo transcurrido entre la finalización de la quimioterapia basada en platino y el momento de la recaída. Según el ILP la recaída del cáncer de ovario se clasifica en:

- ILP menor de 6 meses, tradicionalmente llamada recaída «platinorresistente».
- ILP mayor de 6 meses, llamada recaída «platinosensible».
- ILP entre 6 y 12 meses, llamada recaída «parcialmente sensible a platino».

Figura 10. Opciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer de ovario recurrente.

NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network®

Pautas de NCCN versión 2.2015

Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de trompas de Falopio/
Cáncer peritoneal primario

[Índice de Pautas de NCCN](#)
[Índice de cáncer de ovario](#)
[Discusión](#)

TERAPIAS ACEPTABLES PARA LA RECURRENCIA (1 DE 2)^a

	Terapia citotóxica (en orden alfabético)	Terapia hormonal	Terapia dirigida	Radioterapia
Agentes únicos o de combinación preferidos	<u>Enfermedad sensible al platino^{b, c}</u> Carboplatino ¹ Carboplatino/docetaxel ^{2, 3} Carboplatino/gemcitabina ¹ Carboplatino/gemcitabina/bevacizumab ^{d, e} (categoría 2B) ⁴ Carboplatino/doxorubicina liposomal ⁵ (categoría 1) Carboplatino/paclitaxel (categoría 1) ⁶ Carboplatino/paclitaxel (semanal) ⁷ Cisplatino ⁶ Cisplatino/gemcitabina ⁸		Bevacizumab ^{d, e, 17, 18} Olaparib ^{9, 19, 20}	
	<u>Enfermedad resistente al platino</u> Docetaxel ⁹ Etoposido, oral ¹⁰ Gemcitabina ^{11, 12} Doxorubicina liposomal ^{11, 12} Doxorubicina liposomal/bevacizumab ^{d, e, 13} Paclitaxel (semanal) ¹⁴ Paclitaxel (semanal)/bevacizumab ^{d, e, 13} Topotecan ^{15, 16} Topotecán/bevacizumab ^{d, e, 13}		Bevacizumab ^{d, e, 17, 18} Olaparib ^{9, 19, 20}	
Otros agentes potencialmente activos ^f	<u>Agentes únicos²¹</u> Altretamina Capecitabina Ciclofosfamida Doxorubicina Ifosfamida Irinotecán Melfalán Oxaliplatino Paclitaxel Paclitaxel, unido a albúmina (nab-paclitaxel) Pemetrexed Vinorelbina	Inhibidores de aromatasa Acetato de leuprolida Acetato de megestrol Tamoxifeno		Radioterapia localizada paliativa

^aLas pacientes que progresan en dos regímenes de tratamiento consecutivos sin evidencia de beneficios clínicos han disminuido la probabilidad de beneficiarse con la terapia adicional. (Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and Fallopian tube. Int J Gyn Can 2011;21:58-65.) La decisión de ofrecer ensayos clínicos de apoyo o terapia adicional debe hacerse sobre una base altamente individual.

^bEn general, el panel podría recomendar regímenes de combinación con base en los datos de ensayos aleatorizados, especialmente en las primera recaídas.

^cPara las recurrencias sensibles al platino, se debe considerar la terapia de combinación basada en platino.

^dEn las pacientes que no han recibido previamente bevacizumab.

^eEstá contraindicado para las pacientes con mayor riesgo de perforación gastrointestinal.

^fMuchos de estos agentes pueden no haber sido probados en pacientes que han sido tratados con regímenes modernos de quimioterapia.

^gPara pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutaciones deletéreas en línea germinal en el gen BRCA (detectadas por una prueba aprobada por la FDA u otra prueba validada realizada en instalaciones aprobadas por CLIA) que han sido tratados con tres o más líneas de quimioterapia.²⁰

^aLas pacientes que progresan en dos regímenes de tratamiento consecutivos sin evidencia de beneficios clínicos han disminuido la probabilidad de beneficiarse con la terapia adicional. (Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and Fallopian tube. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65.) La decisión de ofrecer ensayos clínicos, atención de apoyo o terapia adicional debe hacerse sobre una base altamente individual.

^bEn general, el panel podría recomendar regímenes de combinación con base en los datos de ensayos aleatorizados, especialmente en las primera recaídas.

^cPara las recurrencias sensibles al platino, se debe considerar la terapia de combinación basada en platino.

^dEn las pacientes que no han recibido previamente bevacizumab.

^eEstá contraindicado para las pacientes con mayor riesgo de perforación gastrointestinal.

^fMuchos de estos agentes pueden no haber sido probados en pacientes que han sido tratados con regímenes modernos de quimioterapia.

^gPara pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutaciones deletéreas en línea germinal en el gen BRCA (detectadas por una prueba aprobada por la FDA u otra prueba validada realizada en instalaciones aprobadas por CLIA) que han sido tratados con tres o más líneas de quimioterapia.²⁰

Fuente: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015.

En la recaída «platinosensible» la recomendación general es reutilizar esquemas basados en platino [Figura 10.]. La combinación de carboplatino-paclitaxel ha mostrado beneficio en SG frente a carboplatino en monoterapia.

Sin embargo, efectos secundarios como la alopecia, que ocurre en la práctica totalidad de las pacientes y la neurotoxicidad pueden influir en la calidad de vida. Por ello, se han desarrollado dobletes de carboplatino en combinación con otros fármacos como DLP o gemcitabina, que se asocian a una considerable menor incidencia de alopecia y no tienen neurotoxicidad. Actualmente se considera que las combinaciones de carboplatino con paclitaxel, DLP o gemcitabina tendrían una eficacia similar, por lo que la elección de uno u otro esquema se realizaría principalmente por el perfil de toxicidad y preferencias de los pacientes (29–31) [Tabla 2.].

Cuando el ILP se sitúa entre 6 y 12 meses se puede contemplar la combinación sin platino: trabectedina-DLP, en base a los resultados del ensayo OVA 301, que mostraron un incremento de la SLP en el brazo de la combinación frente a DLP en monoterapia. No se dispone de estudios comparativos de trabectedina-DLP frente a pautas basadas en platino en pacientes con cáncer recurrente de ovario sensibles al platino, por lo que la recomendación final es optar preferentemente por una combinación de platino y si no fuera posible por la combinación trabectedina-DLP. Las monoterapias se consideran opciones subóptimas (32).

La recaída «platinorresistente» se asocia a un mal pronóstico, con una expectativa de vida inferior a 10 meses. La cirugía habitualmente no está indicada en estas pacientes, y los distintos quimioterápicos utilizados han obtenido una eficacia limitada, con tasas de respuestas entre el 10 y el 20%. Los ensayos fase III realizados no han conseguido demostrar la superioridad de un fármaco frente a otro, ni de la poliquimioterapia frente a la monoterapia, por lo que esta última debe ser la terapia de elección. Existen varias opciones de tratamiento: paclitaxel semanal, topotecán, DLP, gemcitabina o etopósido. También tamoxifeno se puede considerar una opción aunque la respuesta suelen ser escasa y de corta duración (25).

Por su parte bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de crecimiento del endotelio vascular (Inhibidor-VEGF) con actividad antiangiogénica. Se administra por vía intravenosa cada 21 días y ha mostrado que su asociación a la quimioterapia y la continuación del tratamiento hasta la progresión aumenta

significativamente la SLP frente a la quimioterapia sola en este grupo de pacientes de mal pronóstico, en particular se observó que el beneficio que se obtenía con la adición de bevacizumab a paclitaxel era clínicamente más relevante que con otros fármacos(33).

Tabla 2. *Características de diferentes combinaciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer de ovario parcialmente sensible a carboplatino.*

Nombre	Carboplatino + Gemcitabina	Paclitaxel + Carboplatino	DLP*	Gemcitabina*	Trabectedina + DLP
Posología	Carboplatino: AUC= 5 día 1 Gemcitabina: 1000 mg/m ² día 1-8 Cada 21 días	Paclitaxel: 175 mg/m ² día 1 Carboplatino: AUC=5 día 1 Cada 21 días	DLP: 40 mg/m ² día 1 Cada 28 días	Gemcitabina: 1000 mg/m ² día 1-8-15 Cada 28 días	Trabectedina: 1.1 mg/m ² día 1 DLP: 30 mg/m ² día 1 Cada 21 días
Diferencias	<u>Coste:</u> Bajo <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión Náuseas Vómitos	<u>Coste:</u> Medio <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión Neurotoxicidad Alopecia	<u>Coste:</u> Alto <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión	<u>Coste:</u> Baja <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión Náuseas, vómitos	<u>Coste :</u> Muy alto <u>Toxicidad:</u> Mielosupresión Hepatotox.

*Las monoterapias se consideran subóptimas. La combinación de quimioterapia con carboplatino es más efectiva que la monoterapia.

Fuente: Informe de evaluación de trabectedina en Cáncer de Ovario realizado por el grupo GENESIS de la SEFH. 2010 (gruposdetrabaja.sefh.es/genesis/genesis/Trabectedina_ovario_GFTHA_06_10.doc)

A la hora de planificar y gestionar recursos para la atención de una enfermedad como el cáncer de ovario, es importante tener en cuenta la carga de la enfermedad como AVAD. Sin embargo, recoger los datos sobre la carga de la enfermedad del cáncer de ovario es complejo, dado que normalmente se hace de manera agregada con el resto de cánceres ginecológicos o con el total de cánceres, por lo que en la actualidad no se conoce cuál es la carga del cáncer de ovario en España. Lo mismo ocurre con la carga económica, no se conoce el coste exacto del cáncer de ovario en España (22).

2. Hipersensibilidad a fármacos citostáticos

Dentro de las RAM, las RH son reacciones de tipo B que tienen una especial importancia en el caso de los fármacos citostáticos ya que pueden suponer la interrupción del tratamiento en pacientes sin otras opciones terapéuticas o con alternativas menos eficaces [Figura 11.].

Figura 11. Clasificación de las RAM según la OMS (34).

<p>Reacciones de tipo A</p> <p>Son respuestas farmacológicas excesivas, pero por lo demás normales, a los efectos del medicamento administrado en su dosis terapéutica. Estas reacciones presentan una morbilidad significativa, pero pocas veces son graves. Pueden citarse los ejemplos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reacciones farmacodinámicas (por ejemplo, broncoespasmo asociado a la administración de beta-bloqueantes); • reacciones tóxicas (por ejemplo, la sobredosis absoluta o relativa de aminoglucósidos que ocasiona sordera); • síndrome de suspensión de tratamiento o efecto rebote (por ejemplo, aumento espontáneo de la tensión arterial tras la supresión del tratamiento con clonidina).
<p>Reacciones de tipo B</p> <p>Son reacciones raras e imprevisibles que no guardan relación con la dosis y son habitualmente de naturaleza alérgica. Son frecuentemente graves y producen una mortalidad alta. Pueden citarse los ejemplos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reacciones idiosincrásicas (por ejemplo, anemia aplásica irreversible producida por el cloranfenicol); • reacciones anafilácticas (por ejemplo, choque anafiláctico por efecto de la penicilina); • enfermedades inducidas por medicamentos (por ejemplo, colitis asociada a antibióticos).
<p>Acontecimientos adversos debidos a interacciones medicamentosas</p> <p>Pueden producirse acontecimientos de todos los tipos y grados, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reducción de la absorción de la tetraciclina si se administra con sales ferrosas • reducción de los efectos anticonvulsivos de la fenitoína si se administra con algunos antipalúdicos como la pirimetamina • aumento grave e intenso de la tensión arterial tras la administración concurrente de antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa con antidepresivos tricíclicos o algunos antipsicóticos.

Fuente: Portal de Información de la OMS. Medicamentos Esenciales y Productos de Salud

Las RH por medicamentos representan el 15% de todas las reacciones adversas por fármacos. Afectan al 7% de la población general y al 10-20% de los pacientes hospitalizados. Este tipo de reacciones pueden ser producidas por cualquier fármaco, son definidas como respuestas impredecibles, que no pueden ser explicadas ni por la acción farmacológica ni por el perfil de toxicidad del medicamento, producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular(35). Poseen unas características propias que las diferencian del resto de RAM (36):

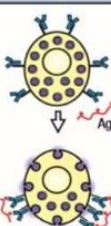

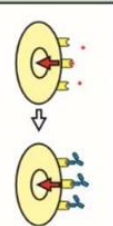

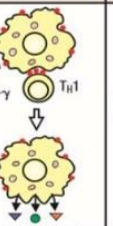
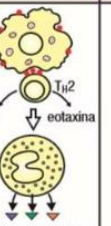
- No están asociadas las acciones farmacológicas conocidas del fármaco.
- Existe un contacto previo con el fármaco implicado (continuo o intermitente) que causa la sensibilización del paciente.
- Sus manifestaciones clínicas deben concordar con las propias de las reacciones alérgicas conocidas.
- Son recurrentes ante nuevas exposiciones al agente causante.
- La reacción debe mejorar al retirar el fármaco.
- La reacción debe ser reproducible con dosis mínimas de fármaco.
- Es posible la reactividad cruzada con fármacos de estructura similar.

Además, las RH pueden a su vez ser de varios tipos según la clasificación de Gell y Coombs (37) [Figura 12.]:

- **Tipo I o Inmediata:** la reacción del antígeno con el anticuerpo produce la liberación por parte de los basófilos y los mastocitos de sustancias del tipo de la histamina que son activas sobre distintas dianas celulares, originando vasodilatación, exudado o contracción del músculo liso, dando un cuadro general muy grave conocido como shock anafiláctico u otros más leves como la urticaria. Es característica de las RAM a antibióticos, como la penicilina. A este tipo de reacción también se la conoce como anafilaxia o reacción anafiláctica.
- **Tipo II o Citolítica:** el antígeno reacciona con el anticuerpo en la pared de algunas células, originando la muerte de éstas y secundariamente histólisis. Lo más frecuente es que aparezca anemia hemolítica, agranulocitosis o hemorragias.
- **Tipo III o Mediada por complejos inmunes:** la reacción del antígeno con el anticuerpo da lugar a complejos que pueden precipitar en algunos endotelios, originando así vasculitis, glomerulonefritis, artritis o alveolitis.
- **Tipo IV o Celular:** en ella participan linfocitos T que al reaccionar con el antígeno producen la liberación de sustancias que llevan a edema, infiltrado celular y otros sucesos como granulomas o citólisis.

Según la revisión de la nomenclatura alergológica realizada en 2003 por la WAO (38), se pueden clasificar también en inmediatas o tardías, según el tiempo que tardan en aparecer tras la administración del fármaco y la clínica presentada. Las reacciones tipo I son generalmente inmediatas y, aunque en algunos casos puedan aparecer 12 o 24 horas después de la administración del fármaco, sus síntomas son los clásicos de las reacciones tipo I como urticaria. Las reacciones tipo IV son típicamente tardías.

Figura 12. *Tipos de Reacciones de Hipersensibilidad según la clasificación propuesta por Gell y Coombs (39).*

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reactivo inmunitario	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno soluble	Antígeno relacionado con la célula o la matriz	Receptor de superficie celular	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígenos solubles	Antígeno relacionado con las células
Mecanismo efector	Activación de la célula cebada	Complemento, células de FcR ⁺ (fagocitos, linfocitos citolíticos)	El anticuerpo altera la señalización	Complemento, fagocitos	Activación de macrófagos	Producción de IgE, activación de eosinófilo, mastocitosis	Citotoxicidad
							
Ejemplo de reacción de hipersensibilidad	Rinitis alérgica, asma, anafilaxia general	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilinas)	Urticaria crónica (anticuerpo contra FcεR ₁)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción a la tuberculina	Asma crónica, rinitis alérgica crónica	Rechazo de injerto

El mecanismo asociado con el desarrollo de estas reacciones aún no se conoce totalmente y varía de un fármaco a otro. Sin embargo parece que la mayoría de las RH a fármacos antineoplásicos son de tipo I, caracterizadas por la unión de IgE tanto al fármaco como a basófilos y mastocitos, produciendo su degranulación con liberación masiva al torrente sanguíneo de histamina y otros mediadores químicos de la inflamación(40,41).

El diagnóstico de las RH se basa en los signos y síntomas que desarrolla el paciente y en la realización de pruebas cutáneas y test de provocación. Las manifestaciones clínicas son variables e impredecibles y pueden incluir desde síntomas cutáneos (prurito, urticaria, rash, eritema palmar, angioedema), respiratorios

(broncoespasmo, disnea), cardíacos (alteraciones en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca), gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) hasta anafilaxis y en algunas ocasiones incluso la muerte(42) [Tabla 3.].

Tabla 3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad según su severidad según National Cancer Institute (43).

Grading of hypersensitivity reactions according to National Cancer Institute's Criteria	
Grade	Hypersensitivity Reactions
1	Transient flushing or rash Drug fever 38°C (100.4°F) Intervention not indicated
2	Rash, flushing, urticaria, dyspnea, Drug fever 38°C (100.4°F) Intervention or infusion interruption indicated, responds promptly to symptomatic treatment (eg, antihistamines, nonsteroidal antiinflammatory drugs, narcotics), prophylactic medications indicated <24 h
3	Symptomatic bronchospasm with or without urticaria, allergy-related edema/ angioedema, hypotension Prolonged (eg, not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion), recurrence of symptoms following initial improvement, hospitalization indicated for clinical sequelae (eg, renal impairment, pulmonary infiltrates)
4	Anaphylaxis Life-threatening consequences, urgent intervention indicated
5	Death

Así en pacientes que experimentan una RH leve, con síntomas generalmente cutáneos, no sería necesario discontinuar la terapia. En pacientes que experimentan una RH moderada-severa, la reexposición al fármaco debe ser valorada individualmente teniendo en cuenta la gravedad de la reacción inicial, los riesgos de una nueva reacción frente al potencial beneficio del tratamiento y la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas; desgraciadamente en numerosas ocasiones no es posible cambiar de tratamiento por la quimiosensibilidad del tumor; en estos casos en los que se hace necesaria la reexposición al agente causante de la RH, esta se debe realizar con la premedicación adecuada y disminuyendo la velocidad de infusión o preferentemente mediante un esquema o protocolo de desensibilización. Por último en pacientes con RH muy severa es obligatorio suspender el tratamiento quimioterápico (44).

Casi todos los quimioterápicos tienen potencial para causar una RH, pero determinados grupos como los derivados del platino han sido asociados con un mayor riesgo (45).

3. Hipersensibilidad a carboplatino

El primer caso descrito de hipersensibilidad a un compuesto de platino usado como quimioterápico fue en 1970 en un paciente tratado con cisplatino(46).

La incidencia de las RH a cisplatino es relativamente baja: entre el 1 y el 5%. Sin embargo, las RH a carboplatino han sido descritas más frecuentemente, seguramente debido a su mayor utilización ya que presenta un perfil de toxicidad mucho más favorable que el cisplatino sin diferencias significativas en su efectividad (45). Existen ciertos factores de riesgo que se han relacionado con una mayor incidencia de RH en pacientes en tratamiento con carboplatino (47):

- El número de ciclos administrados, así el riesgo va aumentando con la sucesiva exposición al fármaco hasta situarse en torno a un 20% cuando el paciente ha recibido más de 7 ciclos de tratamiento (48).
- El retratamiento con carboplatino después de un ILP superior a 12 meses
- Historial previo de alergia a fármacos y/o a componentes ambientales.
- La administración del fármaco a mayor velocidad

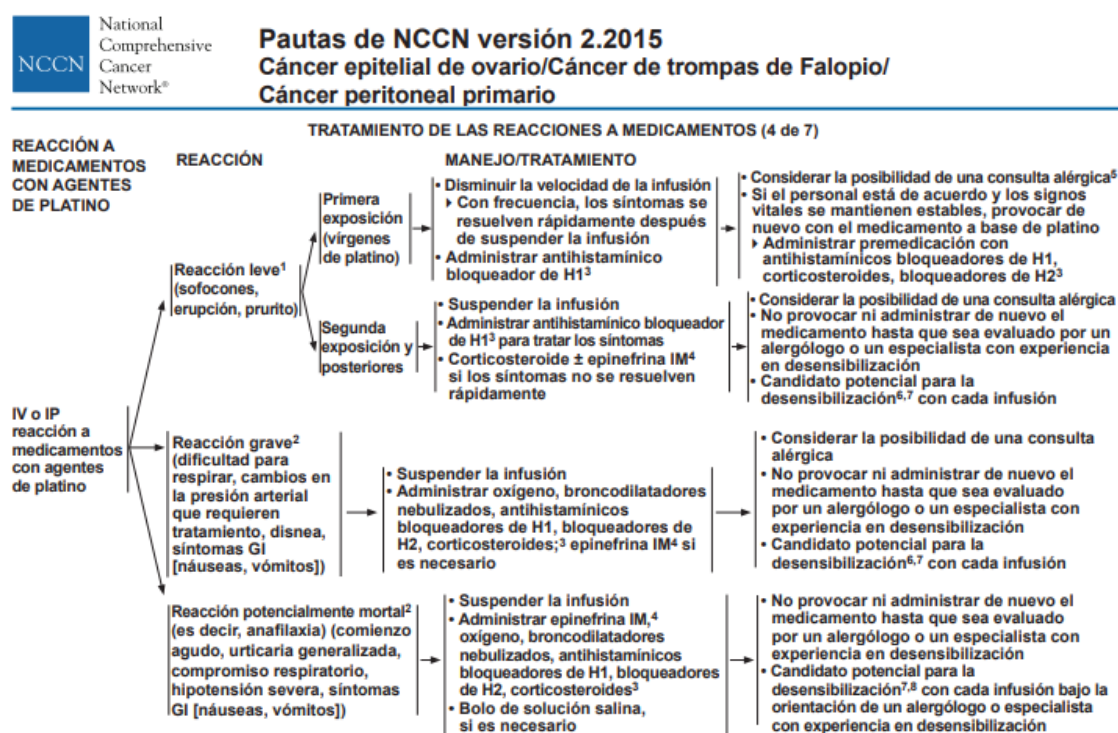
Las manifestaciones clínicas de las RH a carboplatino son muy variables, pudiendo ser leves en un 60-70% de los casos, con sintomatología consistente en rubor facial, rash, prurito, eritema palmar, diarrea, calambres abdominales, dolor de espalda, disnea y ansiedad, o severas en un 30-40% de los casos, caracterizadas por broncoespasmo, taquicardia, hipo o hipertensión, dolor en el pecho y convulsiones. En la mayoría de los casos los síntomas aparecen entre un par de minutos y una hora después de terminar la administración, pero tampoco es raro desarrollar una reacción durante la infusión(49).

En la actualidad, todavía no se conoce el mecanismo exacto por el cual el carboplatino induce hipersensibilidad. Se cree que está implicada una respuesta de tipo I mediada por IgE, pero también se ha supuesto una respuesta de hipersensibilidad de tipo IV mediada por células T como una reacción retardada que requiere una sensibilización previa a partir de exposiciones múltiples. Con todo

esto, es probable que la etiología de RH a carboplatino sea de origen multifactorial, involucrando más de un tipo de mecanismo(35,49).

El carboplatino es uno de los fármacos antitumorales más utilizados. Se emplea para el tratamiento de diversos tipos de cáncer como el cáncer de ovario, pulmón, testículo, cabeza y cuello, meduloblastoma o leucemia. En algunos casos, en especial en el tratamiento de cáncer de ovario, las RH a carboplatino se convierten en un importante reto clínico ya que limitan su utilidad terapéutica y los esquemas de segunda elección pueden tolerarse peor, ser menos eficaces o incluso menos eficientes. En este sentido la desensibilización surge como una opción que ha demostrado ser segura, efectiva y bien tolerada, que permite la continuidad del tratamiento más adecuado(1,50) [Figura 13.].

Figura 13. Recomendaciones en caso de desarrollar una RH a platinos en pacientes con cáncer de ovario.



¹La mayoría de las reacciones leves son reacciones a la infusión y son provocadas con mayor frecuencia por taxanos (como docetaxel, paclitaxel), pero también pueden ocurrir con agentes de platino (como carboplatino, cisplatino).

²Las reacciones más graves son reacciones alérgicas y son causadas con mayor frecuencia por los agentes de platino.

³Antihistamínico bloqueador de H1 (por ej., difenhidramina o hidroxizina); bloqueadores de H2 (por ej., cimetidina, famotidina); corticosteroides (por ej., metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona).

⁴En el contexto de paro cardiorrespiratorio agudo, se deben seguir los procedimientos de resucitación estándar (ACLS).

liposomal o agentes bioterapéuticos en OV-C 6 de 7

⁵Las reacciones leves pueden progresar a reacciones severas por la reexposición. Una consulta de alergia puede proporcionar pruebas de la piel y evaluar la sensibilización y el riesgo de reacciones posteriores, más severas.

⁶Se prefiere remitir al paciente a un centro académico con experiencia en desensibilización.

⁷Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

Fuente: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015.

La premedicación con corticoides y antihistamínicos previa a la administración del protocolo de desensibilización disminuye el riesgo de hipersensibilidad a carboplatino al bloquear las vías inflamatorias involucradas en las RH(49). Los esteroides orales como la prednisona o dexametasona se utilizan para estabilizar la membrana de los mastocitos y suprimir la respuesta inmune, mientras que los antihistamínicos, como la dexclorfeniramina (antagonista de los receptores histaminérgicos H1) y la ranitidina (antagonista de los receptores histaminérgicos H2), se utilizan para prevenir la degranulación de los mastocitos.

4. Protocolo de desensibilización a carboplatino

La desensibilización se basa en inducir un estado de tolerancia temporal al fármaco antigénico mediante la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del fármaco hasta alcanzar la dosis terapéutica. Se ha comprobado incluso, que después de la desensibilización, las pruebas cutáneas son negativas.

Se trata de un procedimiento de alto riesgo. La tolerancia obtenida es temporal y solo perdura mientras existan unos niveles determinados del fármaco en el organismo. Por lo tanto, cada ciclo de quimioterapia o la administración de medicamentos a intervalos significativamente superiores a su vida media, debe realizarse como una nueva desensibilización que podría comportarse con características diferentes.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I, en las cuales existe evidencia de mecanismo IgE y/o participación de mastocitos y basófilos, son reacciones que pueden ser desensibilizadas. Las reacciones de tipo II, mediadas por anticuerpos IgG o IgM dirigidos a membranas celulares o tejidos, y las reacciones de tipo III, que se asocian a la formación de inmunocomplejos, no son reacciones que se puedan desensibilizar, puesto que no se conocen los mecanismos moduladores. Por último, las reacciones de tipo IV, en las que hay participación de células T, si se pueden desensibilizar.

Se han desarrollado múltiples variantes de los PDC que resultan muy heterogéneos con distintos términos en cuanto a la validación del protocolo, los pasos que requieren, las concentraciones de las soluciones, los medios de dilución (SF 0.9% o G5%), la velocidad de administración y los intervalos de tiempo que pueden oscilar entre 2 y 16 horas(3–7). En la actualidad no se ha llegado a determinar cuál es el esquema más adecuado.

Uno de los PDC más utilizado y que cuenta con una mayor aceptación es el propuesto por *Castells et al.* (1–3) desarrollado en el *Brigham and Women's Hospital* de Boston que se basa en la preparación de tres soluciones estándar, las cuales se administran

en doce pasos en los que se va aumentando de forma progresiva la velocidad de infusión y la concentración del fármaco.

La primera solución (A) contiene X/100 mg, la segunda (B) X/10 mg y la tercera (C) X mg (siendo X la dosis terapéutica total calculada para el paciente) diluidas en 250 mL de G5%. La solución A se utiliza en los 4 primeros pasos, la solución B en los 4 siguientes, y la solución C en los últimos 4 pasos. La velocidad de infusión va aumentando progresivamente cada quince minutos. En el último paso se mantiene la velocidad constante hasta acabar de administrar la dosis total en un periodo de unas 6 horas [Tabla 4.].

Tabla 4. Protocolo de desensibilización para una dosis total de 500 mg de carboplatino

<i>Pasos</i>	<i>Solución*</i>	<i>Ritmo de infusión (mL/h)</i>	<i>Tiempo (min)</i>	<i>Vol. infundido (mL)</i>	<i>Dosis administrada (mg)</i>	<i>Dosis acumulada (mg)</i>
1	A	2	15	0,5	0,010	0,010
2	A	5	15	1,25	0,025	0,035
3	A	10	15	2,5	0,050	0,085
4	A	20	15	5	0,100	0,185
5	B	5	15	1,25	0,250	0,435
6	B	10	15	2,5	0,500	0,935
7	B	20	15	5	1,000	1,935
8	B	40	15	10	2,000	3,935
9	C	10	15	2,5	5,000	8,935
10	C	20	15	5	10,000	18,935
11	C	40	15	10	20,000	38,935
12	C	75	184.4	230,5	461,065	500
Tiempo: 5,82h						Dosis total 500mg

*Solución A: 5mg/250mL (20µg/mL). Solución B: 50mg/250mL (200µg/mL). Solución C: 500mg/250mL (2mg/mL)

Aunque todavía no se conocen los mecanismos moleculares que permiten la desensibilización, parece que las dosis subóptimas repetidas proporcionan un exceso de antígeno monomérico incapaz de unirse al receptor de alta afinidad de la IgE, provocan su internalización y su disminución por tanto de la superficie del mastocito; así, al aplicar el medicamento en dosis graduales, se logra saturar los receptores de IgE evitando la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores(41). Por este motivo, los esquemas son aplicados con diluciones muy bajas de manera inicial, y una vez tolerado el fármaco, se permite un gradual incremento en la concentración.

La utilización de estos protocolos en principio solo está justificada en aquellos pacientes en los que prescindir de ese tratamiento pueda afectar a su expectativa de vida, y siempre que no existan otras alternativas tan eficaces, puesto que el riesgo potencial de reacción sistémica severa sigue existiendo. Así, los esquemas de desensibilización deben llevarse a cabo bajo estrecha monitorización para detectar cualquier reacción que ocurra durante la aplicación de la desensibilización y garantizar su éxito.

Los protocolos de desensibilización de agentes citostáticos se administran en los HDO y se preparan en las UCM de los SFH en cabinas de flujo laminar vertical de seguridad biológica (tipo IIB) bajo la supervisión del farmacéutico que es responsable de las condiciones finales de las preparaciones. Así se favorece la seguridad del personal elaborador y del propio paciente al asegurar la esterilidad y la correcta preparación.

Parte III: Preparación de citostáticos en las unidades centralizadas de mezclas de los Servicios de Farmacia de Hospital.

1. Buenas prácticas de preparación de medicamentos

La administración de medicamentos por vía parenteral conlleva con frecuencia una manipulación previa (reconstitución, dosificación, mezclado o dilución), un acondicionamiento en el envase más apropiado y la identificación individualizada para el paciente al que están destinados. Además, se debe garantizar no sólo las condiciones idóneas desde la preparación hasta la administración, sino el mantenimiento de las condiciones de estabilidad, compatibilidad y esterilidad (51).

La preparación de medicamentos estériles debe realizarse de conformidad con un sistema apropiado de garantía de calidad, como se indica en las GMPs. Las guías de buenas prácticas de elaboración internacionales indican que la preparación de medicamentos estériles en los SFH se debe realizar en cabinas de flujo laminar dentro de zonas limpias controladas cumpliendo criterios de higiene, indumentaria del personal, control de calidad y microbiológicos. Se deben adoptar las medidas necesarias con el objeto de garantizar que las preparaciones son adecuadas para el uso al que están destinadas y que no suponen ningún riesgo para el paciente.

Por su parte, el farmacéutico de hospital es el responsable directo de las condiciones finales de la preparación para su administración (correcta composición, pureza, estabilidad y esterilidad, acondicionamiento idóneo e identificación apropiada para el paciente) y de que se garantice el cumplimiento de los requerimientos de calidad durante todo el proceso de preparación (52).

Una de las principales ventajas de la centralización de la preparación en las UCM es la reducción del riesgo de EM y problemas relacionados con los medicamentos. Los medicamentos estériles inyectables poseen un mayor potencial de riesgo para el paciente, siendo el tipo de medicamento más frecuentemente implicado en los EM

tanto por su complejidad como por su elevado riesgo de contaminación microbiológica. ISMP y otras sociedades expertas en seguridad han comunicado que el 54% de los potenciales eventos adversos y el 56% de los EM están relacionados con los medicamentos inyectables (53). Se han asociado diferentes causas como procedimientos inadecuados de chequeo, roturas de la técnica aséptica, errores en los cálculos de dosis y en la preparación. Este es el motivo por el cual, a nivel internacional, se recomienda que la preparación de los medicamentos parenterales se realice de forma centralizada en los SFH y se entreguen listos para su administración (54–57). También se han definido ventajas de tipo asistencial y por supuesto económico ya que se reducen los tiempos de preparación y se libera tiempo de enfermería para dar más atención a los pacientes, mejorando la gestión de recursos humanos y la optimización de recursos materiales.

En definitiva, la elaboración centralizada de preparaciones intravenosas contribuye a la eficiencia en el uso de los medicamentos manejados en el hospital, produciendo beneficios terapéuticos para los pacientes, económicos para el sistema sanitario y medioambientales al garantizar el correcto desecho de productos. Estos beneficios se obtienen gracias a la implicación de los profesionales involucrados en el buen hacer y de la promulgación y difusión de guías de general aceptación.

A nivel nacional, se ha elaborado una GBPP de medicamentos en los SFH para dotar de un conjunto de directrices a la hora de manipular y fraccionar medicamentos fabricados industrialmente para que sean utilizados en los pacientes atendidos en el entorno hospitalario o a los que se dispense medicación en los SFH propios de la institución. Esta GBPP es el resultado del trabajo en común de expertos de reconocido prestigio y de profesionales de la función pública que prestan servicio en la AEMPS y en la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia (58). Como principal novedad de esta Guía se propone una matriz de riesgo para preparaciones estériles con el fin de determinar el nivel de calidad en el proceso de preparación. Los criterios de decisión para la evaluación de riesgos se agrupan en 6 categorías: proceso de preparación, vía de administración, perfil de seguridad del medicamento, cantidad de unidades preparadas, distribución de la preparación y susceptibilidad de contaminación microbiológica. La combinación de

los resultados en las diferentes categorías lleva a la clasificación del riesgo en tres niveles (alto, medio y bajo). El nivel de riesgo obtenido por la matriz de riesgo condiciona tanto los requerimientos de la zona de elaboración como los plazos de validez y las condiciones de conservación del preparado [Tabla 5.].

Tabla 5. Matriz de riesgo para la preparación de medicamentos estériles (58).

MATRIZ PREPARACIONES ESTÉRILES	
Proceso de preparación	
<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de más de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran más de 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/administración • Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). Se incluyen las mezclas individualizadas que requieran cálculos para determinar dosis en el paciente (mg/m², dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h) • Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (Iuz, O₂), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 20 minutos. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). • Preparados sensibles a la luz o temperatura. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura 10-20 minutos. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de 2 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 1 ó 2 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas que no requieren cálculos para su preparación. • Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura menos de 10 minutos. 	A
Vía de administración de la preparación	
• Intratecal.	D
• Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural.	C
• Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleurales, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.	B
• Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.	A
Perfil de seguridad del medicamento	
<ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente letales en caso de sobredosis. • Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Estrecho margen terapéutico. • Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración. • Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opióceos). 	B
• Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración)	A
Cantidad de unidades preparadas	
• Más de 25 unidades/lote	C
• Entre 25 y 3 unidades/lote	B
• 1 ó 2 unidades	A
Susceptibilidad contaminación microbiológica	
<ul style="list-style-type: none"> • Transferencia de productos mediante sistemas abiertos. • Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la mezcla. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8h. • Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto). 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas. • Preparaciones cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos). • Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto). 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado). • Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación. • Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas. 	A
Distribución de la preparación	
• Uso exclusivo para otros hospitales.	C
• Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).	B
• Uso exclusivo para el hospital que lo prepara.	A

NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS DE LA PREPARACIÓN / CONSERVACIÓN		
Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación ⁽¹⁾
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una preparación de riesgo alto	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 24 horas / temperatura ambiente • 3 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días / congelador (≤ -20 °C) • 90 días / liofilizado
Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una preparación de riesgo medio.	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 horas / temperatura ambiente • 9 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días en congelador (≤ -20 °C) • 90 días liofilizado
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una preparación de riesgo bajo.	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 48 horas / temperatura ambiente • 14 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días / congelador (≤ -20 °C) • 90 días liofilizado
	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> • 12 horas / temperatura ambiente • 24 horas / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 7 días / congelador (≤ -20 °C)
	Unidad de enfermería en planta, sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 hora / temperatura ambiente, • 1 hora / frigorífico (2 °C – 8 °C) • No congelar

⁽¹⁾Plazo de validez de la preparación según condiciones de conservación. Se asume:

- Que la estabilidad fisicoquímica de la preparación es igual o superior al plazo de validez indicado. En caso contrario, el plazo de validez debe coincidir con el período máximo de estabilidad físico-química de la preparación.
- Que no existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica de la preparación al conservar en frigorífico/congelador o liofilización.

Cuando se asignen plazos de validez superiores deben estar documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio y la formulación debe ser igual a la recogida en la bibliografía.

En aquellos casos en los que un servicio de farmacia realice preparaciones estériles de stock en número superior al establecido o asigne plazos de validez superiores a los establecidos sin disponer de la justificación documental deberá realizar el test de esterilidad del producto terminado por cada lote fabricado.

2. Medicamentos citostáticos: seguridad de los pacientes y del personal elaborador

Los fármacos antineoplásicos se consideran «Medicamentos de Alto Riesgo» ya que tienen un “riesgo” muy elevado de causar daños graves e incluso mortales a los pacientes cuando se produce un error en el curso de su utilización, por lo que han de ser objetivo prioritario en todos los programas de seguridad clínica (59) [Figura 14.].

Figura 14. Relación de medicamentos de alto riesgo en hospitales.

► Grupos terapéuticos	
<ul style="list-style-type: none"> - Agentes de contraste IV - Agentes inotrópicos IV (ej. digoxina, milrinona) - Agonistas adrenérgicos IV (ej. ADRENalina, DOPamina, noradrenalina) - Anestésicos generales inhalados e IV (ej. ketamina, propofol) - Antagonistas adrenérgicos IV (ej. esmolol, labetalol) - Antiagregantes plaquetarios IV (ej. abciximab, eptifibatida, tirofiban) - Antiarrítmicos IV (ej. amiodarona, lidocaína) - Anticoagulantes orales (ej. acenocumarol, dabigatrán) - Antidiabéticos orales (ej. gliBENCLAMida) - Bloqueantes neuromusculares (ej. suxametonio, rocuronio, vecuronio) - Citostáticos, parenterales y orales - Heparina y otros anticoagulantes parenterales (ej., antitrombina III, heparina sódica, enoxaparina, fondaparinux, lepirudina) 	<ul style="list-style-type: none"> - Insulinas IV y subcutáneas - Medicamentos para sedación moderada IV (ej. midazolam, dexmedetomidina) - Medicamentos orales para sedación moderada en niños (ej. hidrato de cloral, midazolam) - Medicamentos que tienen presentación convencional y en liposomas (ej. anfotericina B) - Medicamentos para administración por vía epidural o intratecal - Nutrición parenteral - Opiáceos IV, transdérmicos y orales (todas las presentaciones) - Soluciones cardioplégicas - Soluciones de glucosa hipertónica ($\geq 20\%$) - Soluciones para diálisis (peritoneal y hemodiálisis) - Trombolíticos (ej. alteplasa, tenecteplasa)
► Medicamentos específicos	
<ul style="list-style-type: none"> - Agua estéril para inyección, inhalación e irrigación en envases de volumen ≥ 100 mL (excluyendo botellas) - Cloruro potásico, IV (solución concentrada) - Cloruro sódico hipertónico ($\geq 0,9\%$) - Epoprostenol IV - Fosfato potásico IV 	<ul style="list-style-type: none"> - Metotrexato oral (uso no oncológico) - Nitroprusiato sódico IV - Oxitocina IV - Prometazina IV - Sulfato de magnesio IV - Tintura de opio - Vasopresina

Fuente: Instituto para el Uso seguro de los Medicamentos (ISMP). 2012. (www.ismp-espana.org)

Existen distintos motivos por los que se incrementa el riesgo de EM para este tipo de fármacos que pueden resultar fatales para el paciente; los principales son su estrecho margen terapéutico, la existencia de numerosos protocolos muy complejos para tratar los distintos tumores, la dosificación individualizada por paciente y la variación de dosis de un mismo fármaco cuando se utiliza para distintos tumores, la mayor vulnerabilidad de la población oncológica y la alta carga asistencial.

El grupo GEDEFO ha desarrollado las líneas estratégicas y objetivos 2020 del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al paciente onco-hematológico, mediante el cual, se pretende analizar la problemática de los EM en quimioterapia y proponen unas recomendaciones para su prevención y para garantizar la seguridad de los pacientes(60):

Cada institución debe establecer un procedimiento de trabajo adaptado a sus condiciones en el que se defina el proceso de prescripción, validación farmacéutica, preparación, dispensación y administración de quimioterapia, así como las responsabilidades en cada fase. Todo este proceso ha de estar aprobado institucionalmente y ha de orientarse para la prevención de errores.

- En cada fase del proceso será necesario un profesional cuyo perfil será definido, garantizándose el nivel de formación y adiestramiento necesario para el puesto.
- Debe garantizarse que exista una coherencia entre el volumen de trabajo y el personal asignado a cada fase.
- Se debe centralizar la preparación de los medicamentos antineoplásicos en la farmacia.
- Se debe centralizar la administración de tratamientos antineoplásicos en el HDO.
- Es necesario establecer un modelo de consenso entre todos los profesionales dentro del cual cada uno asume su papel con respecto a los demás.
- Es necesaria la coordinación y comunicación entre todos los profesionales del sistema.

- Se deben simplificar y facilitar los procesos para el operador e informatizar de todo el proceso.

Por otro lado, los fármacos citostáticos también se consideran MP que se entiende como un agente que contiene algún principio activo cuya toxicidad inherente representa un riesgo para la salud del personal sanitario que va a manipularlo(61).

El término *Hazardous Drugs* fue introducido por primera vez por ASHP en 1990 (62) y posteriormente adoptado por OSHA. En el año 2004 fue cuando por primera vez NIOSH publicó una lista de MP que se ha ido actualizando, siendo la última versión disponible del 2016 (63).

Los fármacos antineoplásicos se consideran uno de los grupos más importantes dentro de los MP debido a su potencial carcinogénico, teratogénico, genotóxico, toxicidad reproductiva y toxicidad sobre órganos a dosis bajas. Estos efectos quedan justificados en los pacientes con un balance beneficio/riesgo favorable, pero deben evitarse de manera radical en el personal sanitario y cuidadores para los que no existe beneficio clínico y pueden conllevar riesgos importantes para la salud. El riesgo ocupacional por la exposición citotóxica está presente en todas las actividades que involucran el manejo de estos medicamentos (recepción, almacenamiento, transporte, preparación y administración) y la contaminación puede producirse tanto por la inhalación de partículas del medicamento como por contacto directo con la piel y mucosas(62).

Por todo esto, se deben adoptar medidas que eviten o minimicen la exposición a MP y garanticen condiciones óptimas de trabajo y seguridad (64) aplicando las normas referentes a la protección de los trabajadores relacionadas con la exposición a agentes químicos (RD 374/2001)(65) , agentes cancerígenos (RD 665/19975 y RD 349/2003)(65,66) y los riesgos de exposición a agentes carcinogénicos o mutágenos durante el trabajo (Directiva 2004/37/CE) (67). Las medidas de protección están encaminadas principalmente a la centralización del proceso de preparación de estos medicamentos en las UCM, la utilización de equipos de protección como son las campanas de flujo laminar vertical clase BII, los sistemas cerrados de transferencia

de medicamentos y los medios de protección individual, así como medidas organizativas para la aplicación de una sistemática de trabajo apropiada con la implementación de procedimientos normalizados de trabajo que contemplen todas las fases de la manipulación y las medidas de actuación frente a cualquier situación de riesgo excepcional.

Otro de los puntos clave que plantea la preparación de las mezclas intravenosas de estos medicamentos es la correcta eliminación de los desechos que se generan: tanto los materiales utilizados en la preparación y administración, los viales reconstituidos, las mezclas intravenosas no administradas o los productos caducados(68).

3. Esterilidad y estabilidad de las preparaciones

Las preparaciones intravenosas deben ser terapéutica y farmacéuticamente apropiadas para el paciente y deben presentar condiciones óptimas de eficacia y seguridad. Así, el farmacéutico debe garantizar, no sólo que se ha preparado correctamente, sino también que se mantienen las condiciones ideales de esterilidad y estabilidad del producto terminado(69).

Los medicamentos de uso parenteral, constituyen una de las posibles fuentes de brotes infecciosos relacionados con la asistencia sanitaria, incluso, aunque en menor medida, cuando su manipulación se lleva a cabo en las UCM de los SFH (70). Los fármacos citostáticos se administran a pacientes que con frecuencia están inmunodeprimidos. Este hecho, junto con el carácter mielosupresor de la terapia, sitúa a los pacientes con cáncer en situación de riesgo para desarrollar infecciones graves. Por esta razón, el procedimiento de elaboración debe impedir especialmente la contaminación microbiana(71).

Por tanto, la preparación de los medicamentos inyectables estériles se debe realizar siempre en ambiente aséptico, es decir en salas blancas de acceso restringido con cabinas de flujo laminar con filtros HEPA que garanticen el mínimo nivel de calidad de aire (número y tamaño de las partículas permitidas por volumen de aire) según las Normas de Correcta Fabricación ISO 14644- 1. (53). Además, se deben cumplir

unas normas estrictas de limpieza y desinfección de las superficies, higiene, indumentaria del personal, formación del personal en técnica aséptica, manipulación aséptica minimizando el tiempo desde la preparación a la administración al paciente y con controles de calidad y microbiológicos previamente definidos.

La centralización de la elaboración de citostáticos en los SFH junto con la utilización de una correcta técnica aséptica en la elaboración, no sólo ha aumentado la seguridad del personal implicado en su administración sino que además, se permiten condiciones estrictas de asepsia con el objetivo de asegurar la esterilidad de las preparaciones y así proteger la salud de los pacientes al reducir el potencial de contaminación microbiana.

Todas las preparaciones estériles elaboradas por el SFH además deben llevar asignada una fecha de caducidad adecuada. Ésta debe determinarse a partir de la información disponible sobre la esterilidad del preparado y las consideraciones microbiológicas oportunas. Las fuentes de información incluyen las guías de referencia, recomendaciones de los laboratorios fabricantes y las diferentes investigaciones publicadas cuando éstas están disponibles.

Desde el punto de vista farmacéutico, los criterios de calidad de una formulación son: pureza, actividad, uniformidad de la forma farmacéutica, biodisponibilidad y estabilidad. Todos estos aspectos de la calidad pueden verse afectados por el proceso de elaboración, el envasado, el almacenamiento y otros factores.

La estabilidad de los medicamentos en la práctica clínica es un área de interés por su repercusión en la centralización de la elaboración de mezclas parenterales en los SFH para obtener la máxima seguridad y eficiencia ya que fuera de las condiciones adecuadas de conservación o caducidad, pueden sufrir disminución de su potencia y de su seguridad debido a la toxicidad de los posibles productos de degradación (72) además de malgastar recursos limitados. La conservación adecuada de los medicamentos es un requisito imprescindible para que éstos mantengan sus propiedades físico-químicas y farmacológicas especialmente en aquellos que necesitan condiciones especiales de almacenamiento(73).

Frecuentemente, los datos de estabilidad resultan contradictorios o insuficientes. Además, la información aportada por la Industria Farmacéutica normalmente es limitada, poco uniforme o muy restrictiva y no suele ampliar los estudios de estabilidad tras la comercialización del medicamento, estando sólo disponibles los exigidos para su autorización y registro. Así, en la mayoría de los casos no se proporcionan datos de estabilidad superiores a 24 horas según lo indicado en sus fichas técnicas, limitando la estabilidad experimental o el plazo de estudio por motivos de posible contaminación microbiológica(74), sin embargo los medicamentos preparados en las UCM de los SFH no tienen esta limitación al trabajar bajo condiciones estrictas de asepsia. Estos tiempos de estabilidad son claramente insuficientes tanto para los SFH como para la organización asistencial de las unidades donde se administran, por lo que en numerosas ocasiones se hace imprescindible llevar a cabo estudios independientes de estabilidad adecuadamente diseñados siguiendo, las directrices de las Farmacopeas y las normas ICH (51). Sin embargo, se le añade la dificultad que supone el llevar a cabo estudios de estabilidad en los propios SFH por las necesidades de equipos específicos y puesta a punto de técnicas analíticas.

La determinación del periodo de la vida útil de una mezcla intravenosa o de un vial abierto/reconstituido compete al SFH. En la práctica diaria, para establecer el tiempo de utilización válido para un producto reconstituido o diluido, se deben tener en cuenta varios aspectos:

- La fecha de caducidad del propio producto en función de sus propiedades fisicoquímicas.
- Los procedimientos internos del SFH.
- Nivel de seguridad en la esterilidad del producto (localización, equipamiento, calidad del aire, uso de dispositivos especiales, formación y entrenamiento del personal).
- Aspectos regulatorios y guías de práctica.

Con el objetivo de establecer unos plazos de validez de mayor adaptación a la práctica asistencial diaria distintos grupos de trabajo han desarrollado recomendaciones de estabilidad en la práctica asistencial de medicamentos antineoplásicos.

El grupo de estabilidad de elaboró unas recomendaciones publicadas en 2008 por CNHIM que fueron adoptadas como estándar europeo por ESOP en 2010. En 2013 publicaron la última actualización (75) [Figura 15.]. Los datos se obtuvieron de la base de datos Stabilis® (76).

Figura 15. Recomendaciones de SFPO y ESOP para la estabilidad de medicamentos antineoplásicos.

Product	Container	Vehicle	Concentration	Recommendations for storage conditions
Alemtuzumab				Follow SPC
Amifostine				Follow SPC
Asparaginase	Polypropylene	NaCl 0.9%	80 UI/mL	7 days at 2–8 °C
Azacitidine	Polypropylene syringes	WFI (4 °C)	25 mg/mL	23 days at –20 °C 5 days at 2–8 °C
Bendamustine				Follow SPC
Bevacizumab	Polypropylene	NaCl 0.9%	2 to 16 mg/mL	90 days at 4 or 25 °C
Bleomycin				Follow SPC
Bortezomib	Glass - polypropylene syringes	NaCl 0.9%	Reconstituted: 1 mg/mL	35 days at 2–8 °C
	Glass	NaCl 0.9%	Reconstituted: 2.5 mg/mL	30 days at 2–8 °C
Busulfan	2-piece syringes		Non-diluted solution: 6 mg/mL	28 days at 2–8 °C or at room temperature
Never freeze busulfan	Polypropylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.5 mg/mL	19 hours at 2 °C–8 °C
Incompatible with polycarbonate (dimethylacetamide)	Glass	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.5 mg/mL	Protected from light 48 hours at 2–8 °C
	Polypropylene or glass	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.5 mg/mL	36 hours at 13 °C–15 °C Protected from light
Caelyx				Follow SPC
Carboplatin	PVC - polyethylene	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.70–2.15 mg/mL	84 days at 4 °C or 84 days of which 83 days at 4 °C and 1 day at room temperature Protected from light
	Polyethylene - polypropylene	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 3.2 mg/mL	30 days at room temperature protected from light
Carmustine	Glass - polyethylene	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.2 mg/mL	48 hours at 4 °C, 2.5 hours in polyethylene at room temperature Protected from light
Never use PVC				
Should be protected from light				

Cisplatin	Polyethylene	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.1–0.5 mg/mL	4 hours at 25 °C in the light and 48 hours at 4 °C
	Polyethylene	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 1 mg/mL	4 hours at 25 °C and 24 hours at 4 °C
	Ethyl vinyl acetate - polyethylene - PVC	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.5–0.9 mg/mL 0.1–0.4 mg/mL (PVC)	28 days at room temperature Protected from light
Cladribine	PVC, polyethylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.016 mg/mL	30 days at 4 °C and at 18 °C
Clofarabine	Polyolefine	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	0.2–0.6 mg/mL	28 days at room temperature without protection from light or at 4 °C protected from light
cyclophosphamide	Verre	NaCl 0.9%	0.4 mg/mL	14 days at 2–8 °C protected from light
	PVC	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 1 mg/mL	7 days at 4 °C and at room temperature Protected from light
Cytarabine	PVC	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.018 mg/mL	29 days at 23 °C or 2 °C
	EVA	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 1.25 and 25 mg/mL	28 days at 25 °C or 4 °C protected from light
Dacarbazine Toxic products may form if the solution is not protected from light Must be administered protected from light (bag + tubing)	Amber glass	Dextrose 5%	Reconstituted: 11 mg/mL	7 days at 4 °C and 4 days at room temperature Protected from light
	PVC	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 1.5 mg/mL	7 days at 4 °C and 3 days at room temperature protected from light
	PVC - polyethylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.640 mg/mL	2 days at room temperature in the light and at 4 °C
Dactinomycin	PVC	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.01 mg/mL	24 hours in the light and at room temperature
Daunorubicin At concentrations > 0.5 mg/mL daunorubicin is not photosensitive for at least 7 days	PVC	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.1 mg/mL	43 days at –20 °C, 4 °C and 25 °C
	Polypropylene	WFI	Diluted in administration vehicle: 2 mg/mL	43 days at 4 °C
Daunoxome				Follow SPC
Dexrazoxane	PVC	Ringer Lactate	Diluted in administration vehicle: 4 and 8 mg/mL	8 hours at 25 °C in the light
	Polyethylene	Ringer Lactate	Diluted in administration vehicle: 8 mg/mL	8 hours at 25 °C in the light
	Polyethylene	Ringer Lactate	Diluted in administration vehicle: 4 mg/mL	4 hours at 25 °C in the light
Docetaxel (two vials) (after reconstitution: 10 mg/mL) Avoid PVC containers	Glass	Special solvent	Reconstituted: 10 mg/mL	28 days at 2 °C–8 °C and at 25 °C
	Polypropylene - polyethylene	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.3–0.9 mg/mL Diluted in administration vehicle: 0.3–0.9 mg/mL	28 days at 25 °C Protected from light 56 days at 25 °C, 2–8 °C protected from light
Docetaxel (one vial) (solution at 20 mg/mL) Avoid PVC containers	Polyolefine	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.24 > 1 mg/mL	28 days at 20 °C, 5 °C Protected from light
Doxorubicin At concentrations > 0.5 mg/mL Doxorubicin is not photosensitive for at least 7 days	Polypropylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 1–2 mg/mL	124 days at 4 °C and 23 °C
	PVC	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.1 mg/mL	24 days at 25 °C and 43 days at 4 °C or –20 °C
Epirubicin At concentrations > 0.5 mg/mL epirubicin is not photosensitive for at least 7 days	Polypropylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 1–2 mg/mL	150 days at 23 °C and at 4 °C
	PVC	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.1 mg/mL	20 days at 25 °C and 43 days at 4 °C or –20 °C
Eribuline mesylate	Polypropylene	None	440 µg/mL	14 days at 4 °C or 20 °C with or without protected from light

	Polyolefine	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 15.4 and 43.3 µg/mL	14 days at 4°C or 20°C with or without protected from light
Etoposide	Polypropylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.2 mg/mL	96 hours at < 25 °C in the light
	Polypropylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.4 mg/mL	24 hours at < 25 °C in the light
Etoposide phosphate	Glass	WFI	Reconstituted: 10 and 20 mg/mL	31 days at 23 °C and 4 °C
	PVC	NaCl 0.9% or dextrose 5%	0.1–10 mg/mL	31 days at 23 °C and at 4 °C
Fludarabine		NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.04 to 1 mg/mL	21 days at 25 °C or at 8 °C protected from light
Fluorouracil	Glass or PVC	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 1.5 mg/mL	8 weeks at room temperature in the light
Folate calcium	Glass	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Reconstituted: 20 mg/mL	4 days at 4 °C or 25 °C Protected from light
	Glass or PVC	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.1–0.5 mg/mL	24 hours at 4 °C or 25 °C (adsorption on PVC at low concentrations)
	Glass or PVC	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 1–1.5 mg/mL	4 days at 4 °C or 25 °C in the light
Folate sodium	Polyethylene	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 3.2 mg/mL	90 days at –20 °C or 30 days at 4 °C, protected from light
Fotemustine	PVC	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.2–2 mg/mL	2 days at 4 °C and 8 hours at room temperature, protected from light
Administer protected from light				
Gemcitabine	Polypropylene syringes	NaCl 0.9%	Reconstituted: 38 mg/mL	35 days at room temperature
	PVC	NaCl 0.9% or Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 1–10 mg/mL	35 days at 4 °C and 7 days at 23 °C–32 °C
Idarubicin	Polypropylene	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.1 mg/mL	28 days at ≤ 25 °C Protected from light
Ifosfamide	PVC	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 30 mg/mL	30 days at 4 °C Protected from light
	PVC	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.6–40 mg/mL	4 days at 4 °C or room temperature Protected from light
Interleukin 2				Follow SPC
Irinotecan	PVC	Dextrose 5% or NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.4 to 2.8 mg/mL	28 days at room temperature or 2–8 °C Protected from light
Levofolate calcium	Polyethylene	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 1.6 mg/mL	95 days at –20 °C and 30 days at 2–8 °C
Melphalan	PVC	NaCl 3%	Diluted in administration vehicle: 0.2 mg/mL	48 hours at 4 °C and 3 hours at 26 °C in the light
Dextrose 5% must not be used	PVC, polyethylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.06 mg/mL	24 hours at 4 °C and 1 hour at room temperature
The degradation of melphalan increases with the temperature				Protected from light
Methotrexate	Polypropylene syringes	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 2.5 mg/mL	7 days at room temperature and at 4 °C Protected from light
	PVC	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.225–24 mg/mL	30 days at 4 °C Protected from light
Mitomycin				Follow SPC
Mitoxantrone	Glass bottle	Ready-to-use solution	2 mg/mL	42 days at 4 °C and at 23 °C
	PVC	NaCl 0.9% or Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.04–0.4 mg/mL	7 days at 4 °C and at 23 °C Protected from light
Myocet				Follow SPC
Nelarabine	Ethylene vinyl acetate	None	5 mg/mL	28 days at 2–8 °C protected from light or at 25 °C in presence of light

Oxaliplatin	Polyolefin bags	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.25 mg/mL	90 days at 4°C protected from light or at room temperature with or without protection from light
	Polyolefin bags	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.7 mg/mL	30 days at room temperature protected from light
Paclitaxel Exclude PVC containing DEHP Is less stable at increasing concentration or temperature due to increased risk of precipitation	Polypropylene	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.3–1.2 mg/mL	4 days at 25°C and 12 days at 5°C
	Polyethylene	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.3 mg/mL	Protected from light 13 days at 2°C–8°C
	Polyethylene	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 1.2 mg/mL	Protected from light 9 days at 2°C–8°C
Pemetrexed If stored at 4°C (microparticles might form), a 0.22 µm in-line filter has to be used	Polypropylene syringes	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 25 mg/mL	2 days at room temperature and 31 days at 4°C
	PVC bags	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 5 mg/mL	Protected from light 28 days at 4°C
Pentostatin	Glass PVC	NaCl 0.9%	Reconstituted: 2 mg/mL	3 days
		NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.002–0.02 mg/mL	48 hours at 23°C
Rituximab	Polyolefine	NaCl 0.9%	1 mg/mL	180 days at 4°C
Streptozocin				Follow SPC
Temsirolimus	Polypropylene	NaCl 0.9%	0.1 mg/mL	3 days at 20°C protected from light 4 days at 2–8°C
Thiotepa	PVC, polyolefin	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 5 mg/mL	3 days at 4°C and at room temperature in the light
Topotecan	PVC	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.5–3 mg/mL	2 days at 8°C and 1 day at room temperature in the light
	PVC	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.025, 0.05 mg/mL	28 days at 4°C and at room temperature
	Elastomere	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.01 and 0.05 mg/mL	Protected from light 21 days at 25°C not Protected from light
Trastuzumab	PVC	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.01 mg/mL	7 days at room temperature in the light
	Polypropylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.8 mg/mL	180 days at 4°C
Vinblastine	Glass	WFI	Reconstituted: 1 mg/mL	21 days at 4°C
	Polypropylene	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.02 mg/mL	Protected from light 21 days at 4°C and at 25°C
	PVC	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.1 mg/mL	Protected from light 7 days at 4°C
Vincristine	Polypropylene	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.02 mg/mL	21 days at 4°C and at 25°C
	PVC polypropylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.01 to 0.15 mg/mL	Protected from light 7 days at 4°C
	Polyolefin	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.05 mg/mL	Protected from light
Vindesine	Glass	WFI	Reconstituted: 1 mg/mL	84 days at 2–8°C protected from light or at 25°C
	Polypropylene	NaCl 0.9% or dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.02 mg/mL	21 days at 4°C
Vinorelbine				Protected from light
	PVC, polyethylene	NaCl 0.9%	Diluted in administration vehicle: 0.385 mg/mL	7 days at 23°C
	PVC	Dextrose 5%	Diluted in administration vehicle: 0.5 mg/mL	7 days at 4°C

Por su parte, el objetivo de la publicación de *Usarralde-Pérez A. et al.* fue establecer unos plazos de validez a los viales abiertos y/o reconstituidos y a las mezclas citostáticas según su estabilidad fisicoquímica y el nivel de riesgo y requisitos de preparación, asignados por la matriz de riesgo de la GBPP (72) [Figura 16.].

Figura 16. Guía de estabilidades de citostáticos según la matriz de riesgo de la GBPP

Fármaco		Reconstitución del vial	Mezcla		Estabilidad físico-química		Matriz de riesgo			Periodo de validez del vial abierto/reconstituido	Periodo de validez de la dilución
Nombre principio activo	Descripción		Vehículo	Concentración	Vial abierto/reconstituido	Mezcla	Combinación letras	Nivel de riesgo	Requisitos conservación		
Aflibercept	Zaltrap 100mg/4mL vial, Zaltrap 200mg/8mL vial	NP	SF, SG5% 250mL	0,6-8 mg/mL	No estudiada	24h en nev (8h a TA) ¹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	24h en nev (8h a TA)
Asparaginasa	Kidrolase 10.000 UI vial	API 2,5mL vía IV; 5mL prueba ID	SF, SG5% 50-250mL	No esp	24h en nev ²	7 d en nev (8h a TA) ^{3,4}	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	7 d en nev (8h a TA)
Azacitidina	Vidaza 100mg vial	API 4mL vía SC	NP	25 mg/mL vía SC	48 h en nev (reconstituido con agua fría) ⁵	48h en nev ⁵	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	48 h en nev	48 h en nev
Bendamustina	Levact 25mg vial, Levact 100mg vial	API (25mg con 10mL; 100mg con 40mL)	SF 500mL	0,3-0,6 mg/mL	8h en nev ⁶	48h en nev (3,5h a TA) ¹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	8h en nev	48h en nev (3,5h a TA)
Bevacizumab	Avastin 100mg/4mL vial, Avastin 400mg/16mL vial	NP	SF 100-250mL	2-16 mg/mL	90 d en nev ^{7,8}	3 meses en nev o TA ⁷	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30 h a TA)
Bleomicina	Bleomicina Mylan 15.000 UI vial	SF 1-5mL vía IM o SC; 5-10mL vía IV o intrapleurar	SF 50-100mL perfusión IV o intrapleurar	0,75 mg/mL	24 h en nev o TA ⁹	7 d en nev ⁹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24 h en nev o TA	7 d en nev
Bortezomib	Velcade 3,5mg vial	SF 1,4mL vía SC; 3,5mL vía IV	NP	2,5 mg/mL (SC)	30 d en nev ^{10,12}	23 d en nev (33 d a TA) ^{10,12}	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30 h a TA)
Brentuximab vedotin	Adcetris 50mg vial	API 10,5mL	SF, SG5% 100-250mL	0,4-1,2 mg/mL	24h en nev ³	24h en nev ³	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	24h en nev
Cabazitaxel	Jevtana 60mg/1,5mL vial	5,67mL disolvente propio	SF, SG5% 250-500 mL	0,10-0,26 mg/mL	28 d en nev o TA ¹³	28 d en nev o TA ¹³	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)
Carboplatino	Carboplatino Accord 450mg/45mL vial	NP	SG5% 250-500mL	>0,5 mg/mL	No estudiada	30h en nev (24h a TA) ¹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30 h a TA	30h en nev (24 h a TA)
Carmustina	BCNU 100mg vial	Disolvente propio 3mL + API 27mL	SF, SG5% 250-500mL	0,1-1 mg/mL	24h en nev ³	48h en nev (4h a TA) ¹⁴	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	48h en nev (4 h a TA)
Cetuximab	Erbitux 100mg/20mL vial	NP	NP	5 mg/mL	1095 d en nev (72 h a TA) ¹	NP	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)
Cidofosfamid	Genoxal 1g vial	API 50mL	SF, SG5% 100-500mL	1 mg/mL	7 d en nev (4 d a TA) ¹⁵	7 d en nev (7 d a TA) ¹⁵	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	7 d en nev (30 h a TA)	7 d en nev (30 h a TA)

Cisplatino	Cisplatino Pfizer 100mg/100mL vial	NP	SF 250-500mL	0,5-0,9 mg/mL	No estudiada	28 d a TA ¹⁶	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA	30h a TA
Citarabina	Citarabina Pfizer 100mg vial, Citarabina Pfizer 500mg vial	API (100mg con 5mL, 500mg con 10mL); SF 100mg con 2mL via IT	SF, SG5% 100-500mL	0,1-20 mg/mL	28 d en nev (o TA) ¹	28 d en nev (o TA) ²	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)
Citarabina liposomal	Depocyte 50mg/5mL suspensión vial	NP	NP	10 mg/mL	4 h en nev ¹	4 h en nev ¹	CDCAAA	Alto	3 d en nev (24 h a TA)	4 h en nev	4 h en nev
Cladribina sc	Litak 10mg/5mL vial	NP	NP	2 mg/mL	24 h en nev ¹	24 h en nev ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24 h en nev	24 h en nev
Cladribina iv	Leustatin 10mg/10mL vial	NP	SF 100-500mL	0,016 mg/mL	No estudiada	30 d en nev o TA ¹⁷	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30h a TA)
Dacarbazina	Dacarbazina Medac 500mg vial	API 50mL	SF, SG5% 250-500mL	0,64 mg/mL	48h en nev o TA ¹⁸	48h en nev o TA ¹⁸	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	48 h en nev (30 h a TA)	48 h en nev (30 h a TA)
Daunorrubicina	Daunoblastina 20mg vial	SF 10mL	SF, SG5% 50-250mL	0,1 mg/mL	48 h en nev (24 h a TA) ¹⁹	43 d en nev o TA ¹⁹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	48 h en nev (24 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)
Docetaxel	Taxotere 160mg/8mL vial	NP	SF, SG5% 250mL	0,24-1 mg/mL	28 d en nev o TA ^{20,21}	28 d en nev o TA ^{20,21}	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)
Doxorrubicina + dc bead	Farmiblastina 50mg	API 2mL	NP	NP	14 d en nev ²²	14 d en nev ²²	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev
Doxorrubicina	Farmiblastina 50mg/25mL vial	NP	SF, SG5% 100-250mL perfusión IV	No esp	No estudiada	28 d en nev (4 d a TA) ³	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30h a TA)
Doxorrubicina liposomal	Myocet 50mg vial	SF 20mL	SF, SG5% 100mL	0,4-1,2 mg/mL	5 d en nev (8h a TA) ¹	5 d en nev (8h a TA) ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	5 d en nev (8h a TA)	5 d en nev (8h a TA)
Doxorrubicina liposomal pegilada	Caelyx 20mg/10mL vial	NP	SG5% 250-500 mL	0,18-0,36 mg/mL	24h en nev ¹	24h en nev ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	24h en nev
Epirubicina	Epirubicina Accord 50mg/25mL vial	NP	SF, SG5% 50-250mL	0,1 mg/mL	No estudiada	43 d en nev o TA ¹⁹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30h a TA)
Eribulina	Halaven 0,88mg/2mL vial	NP	SF 50-100 mL	0,015-0,205 mg/mL	28 d en nev o TA ²⁴	14 d en nev o TA ^{23,24}	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)
Etopósido	Etopósido Teva 100mg/5mL vial	NP	SF, SG5% 250mL si dosis 50-100mg; 500mL si dosis 100-200mg	0,2 mg/mL	72h a TA ¹	120h a TA ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA	30h a TA
Fludarabina	Fludarabina Teva 50mg/2mL vial	NP	SF, SG5% 50-100mL	0,3-6 mg/mL	No estudiada	5 d en nev ²	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	5 d en nev
Fluorouracilo	Fluorouracilo Accord 5000mg/100mL vial	NP	SF, SG5% 50-250 mL	25-50 mg/mL	No estudiada	21 d a TA y T ⁸ corporal ²⁵	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30 h TA	21 d a TA y Temperatura corporal
Folinato cálcico	Folinato cálcico Teva 300mg/30mL vial	NP	SF, SG5% 250mL	No esp	No estudiada	72 h a <25°C ¹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	30 h a <25°C
Foscarnet	Foscavir 6g/250mL vial	NP	SF o SG5% 1:1	12 mg/mL (via periférica)	7 d a TA ¹	7 d a TA ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	7 d a TA	7 d a TA
Fotemustina	Mustoforan 208mg vial	Disolvente propio 4mL	SG5% 250-400mL	0,5-4 mg/mL	72h en nev (8h a TA) ¹	72h en nev (8h a TA) → 0,5-2mg/mL 4h a TA → 2-4 mg/mL ¹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	72h en nev (8h a TA)	72h en nev (8h a TA) → 0,5-2mg/mL 4h a TA → 2-4 mg/mL
Ganciclovir	Cymevene 500mg vial	API 10mL	SF, SG5% 100mL	0,28-7 mg/mL	12 h a TA ¹	80 d en nev (7 d a TA) ²⁶	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	12 h a TA	9 d en nev (30h a TA)
Gemcitabina	Gemcitabina Hospira 1g/36,3mL vial, Gemcitabina Hospira 2g/52,6mL vial	NP	SF 250mL si dosis <2g; 500mL si dosis >2g	0,1-10 mg/mL	No estudiada	35 d en nev (7 d a TA) ²	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30h a TA)
Gemtuzumab ozogamicina	Mylotarg 5mg vial	API 5mL	SF 100mL	No esp	2h en nev o TA ¹	16h a TA ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	2h en nev o TA	16h a TA
Idarrubicina	Zavedos 5mg vial, Zavedos 10mg vial	API (5mg con 5mL, 10mg con 10mL)	SF, SG5% 50-100 mL	0,01-0,1 mg/mL	7 d en nev (3 d a TA) ²	28 d a en nev o TA (si C=0,1mg/mL). 3 d a TA (si C=0,01) ²	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	7 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev o 30h TA (si C=0,1mg/mL). 30 h a TA (si C=0,01)
Ifosfamida	Tronoxal 1g vial	API 25mL	SF, SG5% 250-500mL	0,6-16 mg/mL	48 h en nev (24 h a TA) ¹	6 semanas en nev (7 d a TA) ²	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	48 h en nev (24 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)

Ipilimumab	Yervoy 200mg/40mL vial, yervoy 50mg/10mL vial	NP	SF, SG5%	1-4 mg/mL	24 h a TA o nev ¹	24 h a TA o nev ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24 h a TA o nev	24 h a TA ó nev
Irinotecán	Irinotecán Actavis 500mg/25mL vial	NP	SF, SG5% 250-500mL	0,4-28 mg/mL	No estudiada	28 d en nev o TA ²⁷	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA	9 d en nev (30h a TA)
Mesna	Uromitexan 200mg/2mL ampolla	NP	SF, SG5% 20mg/mL	4-8 mg/mL	Uso inmediato	180 d en nev (4 d a TA) ²⁸	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30h a TA)	Uso inmediato	9 d en nev (30h a TA)
Metotrexato	Metotrexato Pfizer 50mg/2mL vial, Metotrexato Wyeth 500mg/20mL vial, Metotrexato Wyeth 1000mg/40mL vial	NP	SF, SG5% 50-1000mL	0,225-24 mg/mL	No estudiada	30 d en nev (24h a TA) ²	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (24h a TA)
Mitomicina-c	Mitomycin-C 40mg vial	API 40mL	NP	1 mg/mL	24 h a TA ¹	7 d a TA ²	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h a TA	30 h a TA
Mitoxantrona	Novantrone 20mg/10mL vial	NP	SF, SG5% 50-100mL	No esp	7 d a TA ¹	48h a TA ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA	30h a TA
Oxaliplatino	Oxaliplatino Accord 200mg/40mL vial	NP	SG5% 250-500mL	0,2-2 mg/mL	No estudiada	48h en nev (24h a TA) ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA	48h en nev (24h a TA)
Paclitaxel	Paclitaxel Actavis 300mg/50mL vial	NP	SF, SG5% 250-500mL	0,3-1,2 mg/mL	28 d a TA ¹	14 d a TA (si SF), 7 d a TA (si G5%) ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30 h TA	30 h a TA
Paclitaxel-nab albúmina	Abraxane 100mg vial	SF 20mL	NP	5 mg/mL	8 h en nev ¹	8 h hasta 25°C ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	8h en nev	8 h hasta 25°C
Panitumumab	Vectibix 100mg/5mL vial, Vectibix 400mg/20mL vial	NP	SF 100mL si dosis <1g; 250mL si dosis >1g	2,5 mg/mL	14 d en nev ²⁹	14 d en nev ²⁹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev
Pemetrexed	Alimta 100mg vial, Alimta 500mg vial	SF (100mg con 4,2mL, 500mg con 20mL)	SF 100mL	5 mg/mL	28 d en nev (48h a TA) ^{30,31}	28 d en nev ^{30,31}	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev
Pentamidina isetonato	Pentacarinat 300mg vial	API 3mL	SF, SG5% 250mL	1-2 mg/mL	24h en nev ¹	48h a TA ³²	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	48h a TA
Pertuzumab	Perjeta 420mg/14mL vial	NP	SF 250mL	1,68-3,36 mg/mL	No estudiada	24h a TA ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	24h a TA
Raltitrexed	Tomudex 2mg vial	API 4mL	SF, SG5% 50-250mL	No esp	24h en nev ¹	24h en nev ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	24h en nev
Rituximab	Mabthera 100mg/10mL vial, Mabthera 500mg/50mL vial	NP	SF, SG5% 250-500mL	1 mg/mL	No estudiada	Si SF 1 mg/mL: 3 meses en nev (12 h a TA). Si G5% 1-4 mg/mL: 24 h en nev + 12 h a TA ^{1,33,34}	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev	Si SF: 9 d en nev (ó 12 h a TA). Si G5%: 24 h en nev + 12 h a TA
Temsirolimus	Torisel 30mg vial	Disolvente propio 1,8mL	SF 250mL	0,1 mg/mL	24 h a <25°C ¹	4 d en nev (3 d a TA) ³⁵	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24 h a <25°C	4 d en nev (30 h a TA)
Topotecán	Topotecán Hospira 4mg/4mL vial	NP	SF, SG5% 100-250mL	0,01-0,05 mg/mL	No estudiada	28 d en nev o TA ³⁶	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30h a TA)
Trastuzumab	Herceptin 150mg vial	API 7,2mL	SF 250mL	0,4-4 mg/mL	48h en nev ¹	28 d en nev o TA ^{37,38}	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	48h en nev	9 d en nev (30h a TA)
Trastuzumab-emtansina	Kadcyla 100mg vial, Kadcyla 160mg vial	API (100mg con 5mL, 160mg con 8mL)	SF 250mL	No esp	24h en nev ¹	24h en nev ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	24h en nev
Vinblastina	Vinblastina Stada 10mg vial	SF 10mL	SF, SG5% 50-100mL	0,02-1 mg/mL	28 d en nev o TA ²	21 d en nev o TA (0,02mg/mL); 7 d en nev (0,1mg/mL) ó 30 d a TA (1mg/mL) ²	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	7 d en nev (30h a TA)
Vincristina	Vincristina Teva 2mg/2mL vial	NP	SF, SG5% 50-100mL	0,02 mg/mL	No estudiada	7 d en nev o TA ²	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	7 d en nev (30h a TA)
Vinflunina	Javlor 50mg/2mL vial, Javlor 250mg/10mL vial	NP	SF, SG5% 250mL	No esp	No estudiada	6 d en nev (24 h a TA) ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	6 d en nev (24 h a TA)
Vinorelbina	Vinorelbina Actavis 50mg/5mL vial	NP	SF, SG5% 50-250 mL	0,5-3 mg/mL	No estudiada	28 d en nev o TA ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30h a TA)

API: agua para inyección; D: días; H: horas; Nev: nevera (+2°C hasta +8°C); No esp: no especificado; NP: no procede; SF: suero fisiológico; SG: suero glucosado; TA: temperatura ambiente (+15°C hasta +25°C).

La extensión de los periodos de vida útil de los viales de cistotáticos reconstituidos y las soluciones diluidas es posible en base a datos de estabilidad fisicoquímica validados y a la utilización de una técnica aséptica adecuada a este tipo de preparaciones. En un horizonte en el que existe un aumento exponencial de la carga asistencial y el cambio de perfil del tipo de paciente cada vez más exigente e

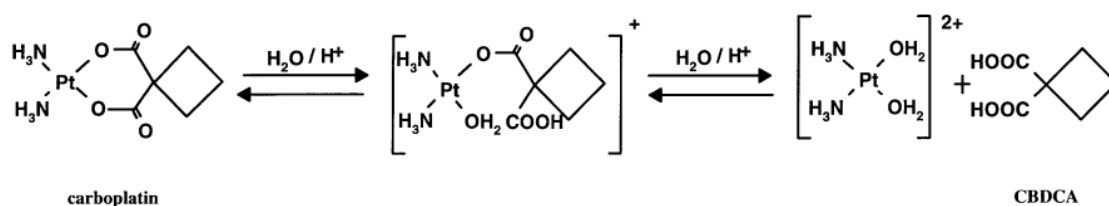
informado que conduce a la necesidad de programar el trabajo y preparar con antelación los tratamientos citostáticos para evitar esperas innecesarias al paciente, la ampliación de los periodos de validez, entre otros factores, redunda en una mejor organización del trabajo de las UCM y HDO además de en una disminución del coste de la medicación al optimizar recursos (reutilización de viales abiertos/reconstituidos o mezclas no administradas)(77).

4. Controversias en la preparación de los protocolos de desensibilización de carboplatino: problemas de estabilidad.

El cis-diamina (ciclobutano-1,1-dicarboxílico) platino II o carboplatino es un derivado de cisplatino (cis-diaminadicloroplatino II). El CBDC es un quelato bidentado que le confiere al carboplatino unas propiedades farmacocinéticas mejores por su geometría planar alrededor del átomo de platino que dificulta el ataque de nucleófilos. Como consecuencia la estabilidad del carboplatino en solución es 100 mayor que la del cisplatino y posee una mejor solubilidad en agua (18,6 mg/mL) (78).

En solución acuosa, la descomposición de carboplatino está determinada por su hidrólisis. Aunque el agua no representa un nucleófilo fuerte se produce una lenta pero importante hidrólisis del carboplatino en dos pasos: primero se produce la apertura del anillo de quelato por el ataque de una molécula de agua y finalmente se libera el grupo CBDCA por el ataque de una segunda molécula de agua(79) [Figura 17.].

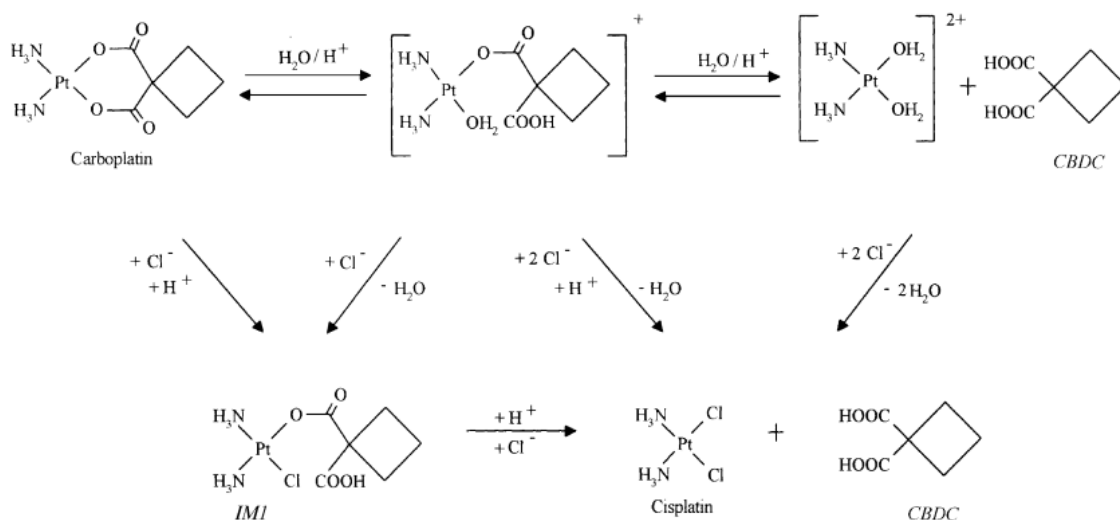
Figura 17. Hidrólisis del carboplatino en solución acuosa.



La constante de hidrólisis para el carboplatino depende en gran medida de la concentración inicial del fármaco en solución: se ha observado que a altas concentraciones la hidrólisis es menor. El carboplatino en solución existe en un equilibrio monómero-dímero, así en solución acuosa concentrada (10mg/mL-5mg/mL) se crean asociaciones intermoleculares en forma de dímeros que previenen la hidrólisis por las moléculas de agua presentes en el solvente. Este proceso de autoasociación es inherentemente dependiente de la concentración del fármaco, de tal forma que cuando la concentración del fármaco se reduce (0,04mg/mL-0,005mg/mL) el equilibrio de asociación se desplaza a favor de las formas monoméricas que son más vulnerables al ataque nucleofílico (80) por lo que su estabilidad se ve comprometida.

Aunque en general, se permite la dilución de carboplatino tanto en G5% como en SF0,9% se ha demostrado que en SF las moléculas de cloruro pueden reaccionar con el carboplatino generando cisplatino. Así, *Gust R. et al.* observaron que después de 6 horas en solución salina, se detectaba en el cromatograma cisplatino [Figura 18.]. Esto significa que esta solución puede contener una cantidad inaceptable de cisplatino para la administración en pacientes que podría inducir efectos secundarios tóxicos o inesperados (78).

Figura 18. Hidrólisis del carboplatino en solución acuosa y en solución salina (ClNa 0,9%).



En cuanto a la estabilidad del carboplatino en la práctica, las fichas técnicas aprobadas por AEMPS exponen diferentes periodos de validez del producto según el laboratorio farmacéutico que lo comercializa, pero siempre se refieren a una dilución mínima de 0,5mg/mL de carboplatino:

- Ficha técnica Paraplatin® (81): *“Paraplatin puede administrarse directamente, sin previa dilución. También puede diluirse con agua para preparaciones inyectables, con solución de dextrosa al 5% en agua o con cloruro sódico al 0,9% para inyección hasta concentraciones de 0,5 mg/mL [...] El periodo de validez máximo una vez diluida la solución según las instrucciones oportunas es de 24 horas en nevera (4°C) y de 8 horas a 25°C”*
- Ficha técnica de carboplatino Accord 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión (82): *“El producto debe diluirse antes de la perfusión, con solución de dextrosa al 5% o con solución de cloruro sódico al 0,9%, para alcanzar concentraciones tan bajas como 0,5 mg/mL [...] Después de la dilución la estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso ha sido demostrada durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 30 horas a 2-8°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario y por lo general no serán más de 24 horas a 2-8°C, salvo cuando la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas”.*
- Ficha técnica carboplatino Kabi 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión (83): *“El producto debe diluirse antes de la perfusión, con solución de G5% para preparaciones inyectables o con solución de cloruro sódico 0,9% para preparaciones inyectables, para alcanzar concentraciones tan bajas como 0,5 mg/mL [...] Después de la dilución: La estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso ha sido demostrada durante 96 horas a 2°C-8°C y a 20°C-25°C después de la dilución en G5%. La estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso ha sido demostrada durante 24 horas a 2°C-8°C y durante 8 horas a 20°C-25°C después de la dilución en cloruro de sodio 0,9%. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se*

utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario y por lo general no serán más de 24 horas a 2°C-8°C, salvo cuando la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas”

- Ficha técnica carboplatino Teva 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión (84): *“El producto puede ser diluido con G5% para Inyección o Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección, a concentraciones de hasta 0,5 mg/mL. Cuando se diluya como se ha indicado, las soluciones de carboplatino tienen que ser empleadas en tres horas cuando se almacenen a temperatura ambiente (15 - 25°C) protegidas de la luz o en 24 horas cuando se almacenen a 2 - 8°C si la dilución se hace bajo condiciones asépticas validadas. Debido a que no hay conservantes antimicrobianos en la formulación, se recomienda desechar cualquier solución de carboplatino tres horas después de la dilución si se almacena a temperatura ambiente protegido de la luz o después de 24 horas, si se conserva refrigerada. Este producto es para una sola dosis”*

Stabilis® es una web creada con la colaboración a nivel mundial de farmacéuticos y otros profesionales de diferentes organismos institucionales, que proporciona una extensa base de datos sobre la estabilidad físico-química y la compatibilidad de los medicamentos a partir de estudios independientes que se han considerado metodológicamente adecuados para su inclusión. La estabilidad del carboplatino ha sido estudiada en distintos tipos de envases, disolventes, concentraciones y condiciones de almacenamiento en numerosos estudios de estabilidad independientes. Sin embargo, la mínima concentración estudiada que muestra Stabilis® para carboplatino es 0,5 mg/mL diluido en G5% con una estabilidad máxima de 21 días almacenado en nevera o a temperatura ambiente y protegido de la luz (85) [Figura 19.].

Figura 19. Estabilidad de carboplatino en solución.

Stabilis									
Carboplatin									
Estabilidad en solución									
		3.2 mg/ml	25°C		30				
		1 mg/ml	37°C		14				
		1 mg/ml	4°C		14				
		0,25 mg/ml	2-8°C		3				
		0,25 mg/ml	25°C		24				
		2 mg/ml	2-8°C		7				
		2 mg/ml	25°C		24				
		4 mg/ml	2-8°C		7				
		4 mg/ml	25°C		2				
		0,5 mg/ml	2-8°C		7				
		0,5 mg/ml	25°C		7				
		0,5 & 4 mg/ml	25°C		21				
		0,5 & 4 mg/ml	4°C		21				
		1 mg/ml	22°C		28				
		1 mg/ml	35°C		28				
		1 mg/ml	4°C		28				
		0,7 & 2.15 mg/ml	4°C		84				
		2 mg/ml	2-8°C		84				
		1 mg/ml	22°C		28				
		1 mg/ml	35°C		28				
		1 mg/ml	4°C		28				
		10 mg/ml	37°C		24				
		10 mg/ml	4°C		120				
		10 mg/ml	25°C		8				

Fuente: Stabilis® (www.stabilis.org)

Del mismo modo, aplicando la matriz de riesgo de la GBPP para determinar la estabilidad fisicoquímica del carboplatino se le asigna un periodo de validez de 30 horas en nevera y 24 horas a temperatura ambiente siempre que la concentración no sea inferior de 0,5 mg/mL (72).

Partiendo de la base de que los protocolos de desensibilización se administran de forma lenta y que la carga asistencial obliga a la programación del trabajo y a la preparación de mezclas por adelantado para amortiguar los picos de actividad y así evitar esperas innecesarias a los pacientes, se requieren periodos de validez que se adapten a la práctica asistencial habitual. Sin embargo, la falta de datos que demuestren la estabilidad y presencia de carboplatino a las concentraciones utilizadas en los protocolos de desensibilización, concentraciones inferiores a la establecida (0,5 mg/mL) para poder asegurar la estabilidad de la preparación, dificulta una praxis adecuada respecto a la preparación de estos protocolos.

PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL DE LA HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis principal del presente trabajo experimental y bibliográfico se basa en el hecho contrastado según el cual, la falta de información disponible sobre la estabilidad de las soluciones que se utilizan en los PDC cuando la concentración es menor de 0,5 mg/mL. Esto puede dar lugar a una praxis muy heterogénea entre los distintos hospitales respecto la preparación de dichas soluciones. Por tanto, aunque la evidencia publicada hasta el momento sobre la utilización de los PDC ha demostrado que se trata de una práctica efectiva y segura, es necesario determinar la estabilidad de carboplatino a las concentraciones utilizadas en los protocolos de desensibilización, lo que constituye el objetivo principal de esta tesis. Los resultados obtenidos, podrían disminuir el grado de incertidumbre sobre esta práctica y respaldar la adecuación de las condiciones finales en las que se administra el fármaco.

Por otro lado, se necesitan estudios que analicen la repercusión de dicha estrategia en términos finales de eficiencia al permitir en pacientes que desarrollan RH, la continuación del tratamiento de primera línea frente a una alternativa menos efectiva o peor tolerada y en la mayoría de los casos más costosa.

OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal del presente estudio se centra en la determinación de la estabilidad de carboplatino a concentraciones de 20µg/mL y 200µg/mL en G5% en bolsas de PP y protegido de la luz a temperatura ambiente a las 2, 6 y 24 horas.

Objetivos secundarios

- Realizar una revisión bibliográfica sistemática de los métodos analíticos indicativos de estabilidad por HPLC para la cuantificación de carboplatino.
- Desarrollar, optimizar y validar las condiciones cromatográficas de un método analítico por HPLC para la determinación y cuantificación de carboplatino diluido en G5%.
- Recoger a través de una revisión bibliográfica sistemática los PDC disponibles y describir sus características en cuanto al número de pacientes tratados, ciclos totales administrados, ciclos por paciente y efectividad.
- Estudiar la situación actual en los Servicios de Farmacia de los hospitales españoles respecto a la utilización y preparación de los PDC, y el periodo de validez establecido para las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización a través de un cuestionario online.
- Determinar el beneficio asociado al empleo de PDC en pacientes oncológicos, en términos de ahorro de líneas de tratamiento y costes asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Parte I: Evaluación de la estabilidad de carboplatino a 20µg/mL y 200µg/mL.

1. Material

A continuación se describen detalladamente todos los materiales que se han utilizado durante el estudio:

Tabla 6. Productos y reactivos

Producto	Marca	Caducidad	Lote
Carboplatino 10 mg / mL vial	Teva	30/08/2018	17H15KC
G5% 250 mL FreeFlex	Fresenius Kabi	4/01/2019	14LB7326
Ácido Clorhídrico 1N 1000mL	Panreac AppliChem	31/12/2021	699209
Hidróxido Sódico 1N 1000mL	Panreac AppliChem	31/12/2021	716018
Peróxido de hidrógeno 100vol. (3%)	Panreac AppliChem	31/10/2022	947839
Agua UHPLC Supergradient	Panreac AppliChem	31/08/2018	995901
Metanol UHPLC Supergradient	Panreac AppliChem	31/10/2018	524686
Acetonitrilo UHPLC Supergradient	Panreac AppliChem	31/10/2018	524772

Tabla 7. Equipos y materiales

Telstar Cytostar®. Campana de flujo laminar vertical. Protección biológica clase IIA
HPLC analítico Agilent 1200
Jeringas desechables luer-lock 5mL. B-D. Lote:8010929C13 Cad: 31/12/2022
Agujas NOKOR ADMIX. B-D. Lote:7206580 Cad:30/06/2022
Punzón con filtro de venteo 0,2micras. Icumedical. Lote:3643026 Cad:1/03/2023
Cubeta ultrasonidos. Sonicador (desgasificador)
Sistema de filtración al vacío
Viales rosca HPLC 2 mL con tapón perforable de goma (septum silicona)
Contenedor rígido para residuos citotóxicos

HPLC de fase inversa:

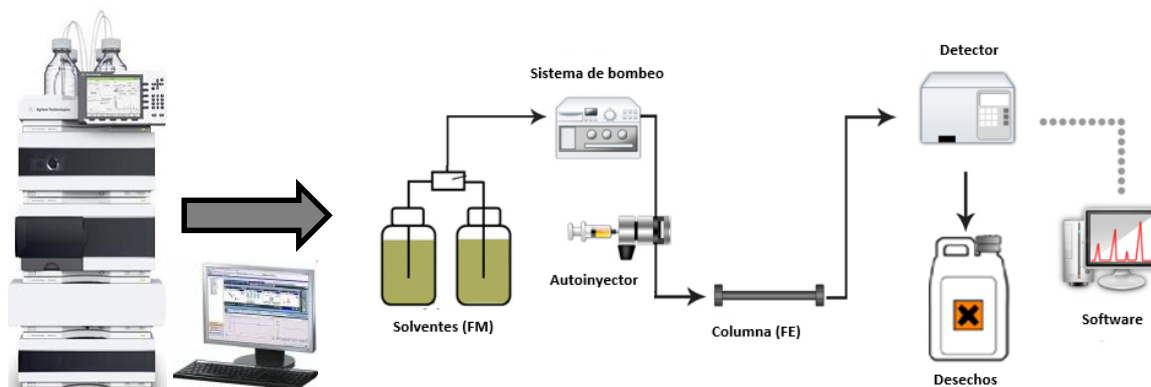
La cromatografía es un método físico-químico de separación basado en la diferencia de distribución de los componentes de una mezcla entre dos fases no miscibles, una fija o estacionaria y otra móvil.

En la cromatografía líquida, la fase móvil es un líquido que atraviesa por percolación una fase estacionaria contenida en una columna (86).

Existen diversas variantes de cromatografía líquida, aunque desde el punto de vista analítico, la cromatografía líquida de alta resolución o HPLC es de las más utilizadas por su sensibilidad y especificidad. Respecto a la fase estacionaria puede ser polar o apolar según la naturaleza del analito.

La cromatografía líquida de alta presión de fase inversa (invertida o reversa) involucra una fase estacionaria poco polar (cadenas de hidrocarburos de 8 o 18 carbonos unidas a los grupos silanos del soporte) y se utilizan por lo general fases móviles polares. Los solutos eluden en orden de mayor a menor polaridad.

Figura 20. Diagrama de un sistema HPLC.



Una equipo HPLC está compuesta de varios módulos que pueden ser integrados dentro de un marco de trabajo común [Figura 20.]. Los componentes básicos son:

- **Reservorio que contiene la fase móvil:** se filtran al vacío y desgasifican (sonificación) los solventes HPLC que se van a utilizar en la fase móvil antes de usarlos para eliminar las partículas en suspensión que pueden perjudicar a los componentes del sistema HPLC.

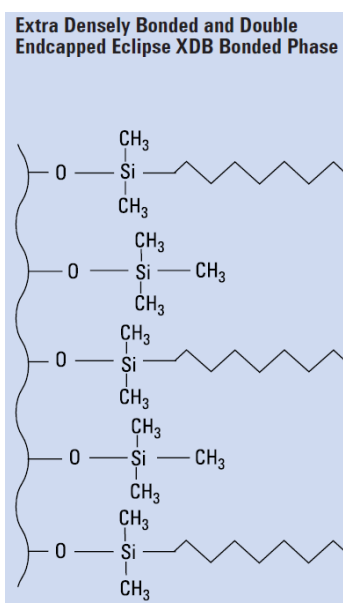
- **Sistema de bombeo:** mezcla los solventes de la fase móvil y la impulsa en cantidades exactas definidas dentro del sistema de elución. Debe suministrar la fase móvil a un caudal constante. Suele estar provisto de un dispositivo para «purgar» el sistema de las burbujas de aire atrapadas. Existen dos métodos de programación de fase móvil: elución isocrática en la que la composición de la fase móvil permanece constante durante todo el proceso y elución en gradiente mediante el cual se va cambiando la composición de la fase móvil a lo largo del proceso.
- **Desgasificador:** permite eliminar los gases disueltos atrapados en la fase móvil antes de pasar al sistema de elución para evitar la interferencia de burbujas en los detectores, picos falsos y desviaciones de la línea base, incluso cambios de pH en el sistema de solvente. El desgasificador mantiene un vacío parcial, activando y desactivando la bomba de vacío dependiendo de la señal recibida desde el sensor de presión ya que la presión se mide continuamente mediante un sensor. A medida que el disolvente atraviesa los tubos de vacío del desgasificador, cualquier gas disuelto es detectado por un aumento de la presión. Los disolventes estarán prácticamente desgasificados por completo cuando salgan del desgasificador de vacío.
- **Inyector automático o automuestreador** con bandeja de viales: La disolución de la muestra se introduce en la fase móvil circulante antes de pasar a la columna, utilizando un sistema de inyección que puede trabajar a alta presión. Se utilizan dispositivos de bucle fijo y de volumen variable que funcionan mediante un inyector de muestras automático.
- **Columna cromatográfica:** contiene la fase estacionaria a través de la cual migran los analitos arrastrados por la fase móvil, e interaccionan con la misma permitiendo la separación de los componentes de la muestra. Existen distintos tipos de fase estacionaria, una variedad de soportes modificados químicamente preparados a partir de polímeros, sílice o grafito poroso, utilizados en cromatografía líquida en fase inversa, en la que la separación se basa principalmente en el reparto de las moléculas entre la fase móvil y la fase estacionaria. En general, las separaciones se basan en mecanismos de reparto utilizando sílice modificada químicamente como fase

estacionaria y disolventes polares como fase móvil. La superficie del soporte, en nuestro caso formada por grupos silanol de la sílice, se hace reaccionar con diferentes reactivos de silano para producir derivados de sililo ligados covalentemente que abarcan un número variable de sitios activos sobre la superficie del soporte. La naturaleza de la fase ligada es un parámetro importante para determinar las propiedades de separación del sistema cromatográfico.

La fase ligada que utiliza nuestra columna es octadecilo C18 ($\text{Si}-[\text{CH}_2]_{17}\text{CH}_3$) con las siguientes características:

Figura 21. Características operativas de la columna cromatográfica utilizada en nuestro estudio.

Bonded Phase	Pore Size	Surface Area	Temp. Limits	pH Range*	Endcapped	Carbon Load	USP Designation
ZORBAX Eclipse XDB-C18	80Å	180 m ² /g	60 °C	2.0 - 9.0	Double	10%	L1

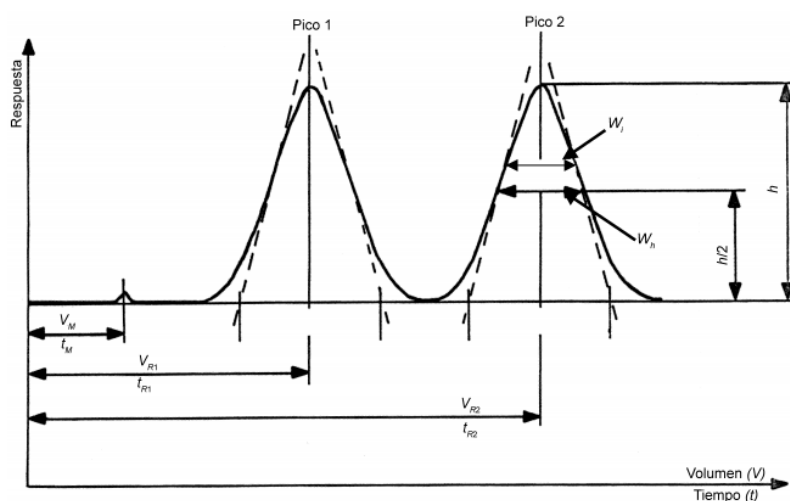


- **Detector de barra de diodos:** espectrofotómetro en el UV/Vis. Actúa como transductor de señales registrando el paso de los componentes de una muestra en el orden que eluden.
- **Dispositivo electrónico o software:** integra y registra los datos permitiendo el análisis de resultados.

Cromatogramas:

Un cromatograma es una representación gráfica de la concentración del o los analitos en el efluente o de otra magnitud utilizada como medida de la concentración de un efluente en función del tiempo o del volumen. Idealmente, un cromatograma se representa como una secuencia de picos gaussianos sobre una línea base (87) [Figura 22.].

Figura 22. Ejemplo de un cromatograma.



Fuente: Real Farmacopea Española. Técnicas de separación cromatográfica.

- **Pico:** El pico es la porción del cromatograma que registra la respuesta del detector cuando un componente individual eluye de la columna. El pico se puede definir por el AUC del pico, o por la altura del pico (h) y la anchura del pico (w), ya sea a la mitad de la altura (w_h) o entre los puntos de inflexión (w_i). Si la separación es incompleta, se puede registrar la elución de dos o más componentes como un pico no resuelto.
- **Tiempo de retención nulo o tiempo muerto (t_M):** es el tiempo requerido para la elución de un componente no retenido.
- **Tiempo de Retención (t_R):** se define como el tiempo transcurrido entre la inyección de la muestra y la aparición de la respuesta máxima. Es decir, el tiempo requerido para la elución de un componente en minutos. Se puede usar t_R como un parámetro para la identificación ya que son característicos

de los compuestos que representan para unas condiciones de trabajo fijadas, pero no son únicos. La coincidencia de los t_R de una muestra y de una sustancia de referencia puede usarse como un criterio parcial en la construcción de un perfil de identidad, pero es insuficiente por sí misma para establecer la identidad. Los t_R absolutos de un compuesto dado pueden tener mínimas variaciones de un cromatograma al siguiente.

Metodología analítica:

Para la implementación de la metodología analítica para la cuantificación de carboplatino en G5% y el desarrollo del Protocolo de Validación se realizaron las siguientes actividades:

- Revisión bibliográfica sobre la validación de métodos analíticos por HPLC. También se consultó a profesionales expertos en el tema acerca de dudas puntuales.
- Revisión del manejo del equipo HPLC (bases del funcionamiento del equipo y sus componentes, manejo del software, mantenimiento, características, cuidados y precauciones, etc).
- Definición de las condiciones generales de trabajo y de las muestras a analizar.
- Definición de la técnica específica para la evaluación de cada uno de los parámetros de desempeño para la validación del método, los análisis estadísticos que se aplican a los resultados de cada parámetro y los criterios de aceptación para cada uno de éstos.
- Validación de la metodología para la determinación de carboplatino en G a 5%.
- Tratamiento de datos y desarrollo del informe de resultados de la Validación.

2. Selección de las condiciones cromatográficas para la determinación de carboplatino.

Diseño: Se realizó una revisión sistemática para establecer las condiciones óptimas del HPLC para llevar a cabo la determinación de carboplatino.

Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de referencias bibliográficas PubMed-Medline y Embase mediante tesauro (MesH) con la combinación de las siguientes palabras claves: “*determination, stability, HPLC y carboplatin*”. No se seleccionaron restricciones de fecha, ni de idioma. De manera complementaria, se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios y se revisó la bibliografía de la monografía del carboplatino en la base de datos de referencia Stabilis®. Dichos artículos fueron localizados a través de Pubmed-Medline y de Google Scholar. Se revisó la información encontrada y se creó una base de datos propia, teniéndose en cuenta finalmente todos los artículos que incluían la descripción completa de las condiciones metodológicas para la determinación de carboplatino por HPLC.

Análisis de los datos: Del conjunto de estudios analizados se extrajo la información relativa a las condiciones utilizadas de composición de fase móvil, columna, flujo, temperatura, longitud de onda (λ) y t_R de los distintos estudios. Además, se extrajo información sobre autoría, y año de publicación.

Tras la revisión bibliográfica se procedió a seleccionar y probar 5 condiciones cromatográficas diferentes.

Se utilizó una columna Zorbax eclipse XDB-C18 (150 mm×4,6 mm; 5 μ m) y se fijó el flujo de la fase móvil a 1 mL/min, y el volumen de inyección a 40 μ L de muestra. Las pruebas se llevaron a cabo a temperatura ambiente, a una λ de 210 nm (máxima absorbancia de carboplatino) para una muestra de carboplatino 500 μ g/mL diluido en G5% y se compararon las siguientes condiciones de fase móvil:

- Agua/MeOH/ACN: 45/30/25
- Agua/MeOH: 60/40
- Agua/MeOH: 82/20
- Agua/MeOH: 90/10
- Agua/MeOH: 98/2

Definidas las condiciones, se evaluó la influencia de la composición de la fase móvil en las condiciones cromatográficas y se verificó experimentalmente la idoneidad del sistema observándose cuál de los métodos cumple con los criterios de aceptación propuestos por la Farmacopea Española según la monografía del carboplatino.

La determinación de la Idoneidad del Sistema es un conjunto de ensayos que se realizan para comprobar que un sistema es adecuado para una metodología analítica determinada. Este estudio se realiza antes de que un sistema analítico se utilice por primera vez. Se considera como parte integral del procedimiento de análisis y requisito previo a su realización (87).

Los factores que pueden afectar el comportamiento cromatográfico incluyen:

- la composición, la fuerza iónica, la temperatura y el pH aparente de la fase móvil;
- el caudal, las dimensiones de la columna, la temperatura y la presión de la columna;
- las características de la fase estacionaria incluyendo el tipo de soporte cromatográfico, el tamaño de las partículas o de los macroporos, la porosidad, el área de la superficie específica;
- la utilización de fases estacionarias en fases inversas y otras fases estacionarias modificadas en superficie, el grado de modificación química (expresado como recubrimiento de los extremos, carga de carbono, etc.).

Los parámetros que se utilizan para determinar la idoneidad del sistema son:

- **Factor de capacidad (k'):** también conocido como factor de retención. Expresa la retención de un compuesto por la fase estacionaria independientemente del caudal de la fase móvil. Los compuestos a analizar deben presentar valores >1 (y preferiblemente <10 para no alargar excesivamente los tiempos de separación) (88)

$$k' = \frac{\text{cantidad del componente en la fase estacionaria}}{\text{cantidad del componente en la fase móvil}}$$

Fórmula de cálculo: $k' = (t_R - t_M) / t_M$

- **Factor de simetría (A_s):** también conocido como factor de asimetría o factor de cola de un pico. Mide la simetría de los picos dando el valor 1 para los picos perfectamente simétricos (gaussianos). El sistema cromatográfico se comporta como un operador gaussiano, ensanchando la banda cromatográfica hacia una distribución normal según va pasando el analito a través de la columna. La realización de cálculos sobre un cromatograma en base al modelo de la curva de Gauss solo es apropiado cuando se trabaja con picos cuya asimetría es ligera ya que si no se pueden originar errores de cuantificación o pérdida de resolución. Es un indicador de la efectividad de la columna o variación en la preparación de la fase móvil.

Fórmula de cálculo: $A_s = W_{0,05} / 2d$

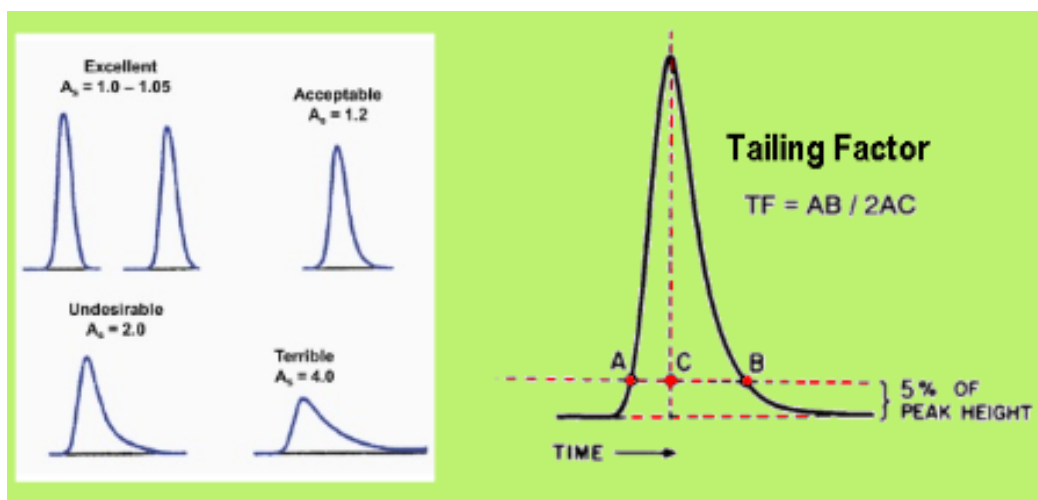
Donde $W_{0,05}$ es el ancho del pico al 5% de la altura y d es la distancia del máximo del pico hasta el borde inicial del pico, midiendo la distancia en un punto ubicado al 5% de la altura desde de la línea base.

Para un pico del cromatograma obtenido con una disolución de referencia utilizada para la cuantificación, el factor de simetría debe ser de 0,8 a 1,5, salvo que se indique lo contrario en la monografía del producto [Figura 23.]. Según la monografía del carboplatino de la Farmacopea Española A_s tiene que ser <2 (89):

$A_s = 1$ el pico es simétrico.

$A_s > 1$ el pico tiene cola.

$A_s < 1$ el pico presenta un frente difuso.

Figura 23. Aceptabilidad de los valores del Factor de simetría.

Fuente: Dolan, JW. LCGC North America.2012 (chromatographyonline.com)

- **Número de platos teóricos (N):** es una medida del comportamiento de la columna en términos de eficacia aparente. Para los picos gaussianos, se calcula por la ecuación:

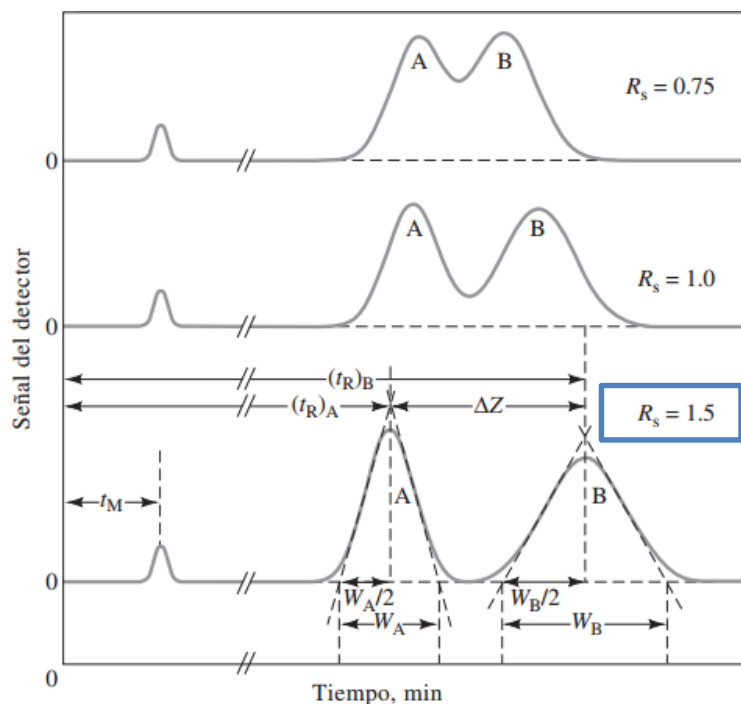
Fórmula de cálculo: $N = 5,54 (t_R/w_h)^2$

El valor de N depende de la sustancia cromatografiada así como de las condiciones operativas, tales como la velocidad de flujo y la temperatura de la fase móvil, la calidad y la uniformidad del relleno dentro de la columna. El número de platos varía con el componente así como con la columna, la temperatura de la columna, la fase móvil y el tiempo de retención. Según la monografía del carboplatino de la Farmacopea Española N no debe ser menor de 5000 (89):

- **Resolución de picos (R_s):** La resolución proporciona una medida cuantitativa de la capacidad de la columna para separar dos analitos. mide la separación entre 2 bandas cromatográficas, es decir la separación de dos componentes en una mezcla. Es una función de la eficiencia de la columna y se especifica para asegurar que las sustancias que eluyan muy cercanas se resuelvan entre sí y para asegurar que los estándares internos se resuelvan de las sustancias a ensayar. Una resolución de 1,5 permite una separación esencialmente completa de dos picos [Figura 24.].

Fórmula de cálculo: $R_s = 1,18 (t_{R2} - t_{R1}) / (w_{h1} + w_{h2})$

Figura 24. Resolución de picos conseguida con tres columnas con diferentes poderes de resolución.



Fuente: Real Farmacopea Española. Técnicas de separación cromatográfica.

Los resultados de los parámetros de idoneidad obtenidos con las condiciones cromatográficas establecidas fueron comparados con los valores de los parámetros de aceptación [Tabla 8.].

Tabla 8. Parámetros de idoneidad del sistema cromatográfico para carboplatino

Parámetro	k'	A_s	N	R_s
Valor referencia	>1	<2	>5000	>1,5

Condiciones cromatográficas finales seleccionadas:

- Equipo: Cromatógrafo HPLC agilent 1200.
- Columna: Agilent Zorbax eclipse XDB-C18 (150 mm×4,6 mm; 5 μ m)
- Fase móvil: w/m: 98/2 v/v
- λ : 210 nm
- Temperatura: 25±2°C

- Flujo: 1 mL/min
- Volumen de inyección: 40 µL
- t_R : 5,2 ± 0,2 min
- Tiempo total de análisis: 7 min

3. Validación de la técnica analítica

La validación y optimización de las condiciones cromatográficas del método analítico por HPLC para la determinación de carboplatino diluido en G5%, se llevaron a cabo en el laboratorio de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario de Getafe durante el año 2016.

La validación es la acción documentada que demuestra que cualquier procedimiento, proceso o actividad conducirá consistentemente a los resultados esperados: *“proceso de establecer las características de desempeño y limitaciones del método y la identificación de los aspectos influyentes que puedan cambiar estas características así como hasta qué punto se puede cambiar”*

La validación de métodos son medidas universalmente reconocidas como parte necesaria de un sistema integral de garantía de calidad.

Se han establecido protocolos de consenso mediante ensayos colaborativos, que han sido aceptados internacionalmente para la validación "completa" de un método de análisis. Especialmente las guías ICH proporcionan directrices con las recomendaciones mínimas sobre procedimientos que deberían emplearse para garantizar que el método de análisis empleado sea capaz de proporcionar datos de la calidad y confiables(90–94).

Dentro de las guías ICH el apartado sobre la validación de procedimientos analíticos ICH Q2 (R1) se definen los siguientes parámetros de desempeño analítico para la validación del método (95):

Especificidad/ Selectividad: Capacidad de evaluar, medir e identificar simultánea o separadamente, de manera inequívoca el o los analitos de interés sin interferencias de impurezas, productos de degradación, compuestos relacionados,

excipientes u otras sustancias previsibles presentes en la matriz de la muestra. Este parámetro asegura que la señal medida no es influenciada por otras sustancias presentes.

Para demostrar que no hay interferencia debida a excipientes u otros activos presentes se compararon el cromatograma de la fase móvil utilizado para los análisis y del solvente utilizado en la dilución de carboplatino (G5%) como blanco de referencia, con la señal cromatográfica de carboplatino 500 µg/mL en G5%. No debe existir ninguna señal cromatográfica que coincida con el t_R del principio activo estudiado.

Para comprobar que no haya interferencia debida a productos de degradación se llevó a cabo el estudio de degradación forzada (96–99).

Las pruebas de degradación forzada se llevan a cabo para demostrar la especificidad del método particularmente cuando hay poca información disponible acerca de los posibles productos de degradación [Tabla 9.].

Tabla 9. *Pruebas de degradación forzada que se deben realizar según el tipo de producto.*

<i>Condiciones de degradación</i>	<i>Productos sólidos (Cápsulas/comprimidos)</i>	<i>Soluciones (intravenosas, suspensiones)</i>
<i>Acido/base</i>	-	SI
<i>Oxidación</i>	SI	SI
<i>Fotólisis</i>	SI	SI
<i>Termólisis</i>	SI	SI
<i>Humedad</i>	SI	-

Se realizó el análisis de degradación forzada en una muestra estándar de 500 µg/mL sometida a las siguientes condiciones críticas:

- **Hidrólisis Ácida** con ácido clorhídrico: HCl 0,1N

Preparación de solución de la muestra: A 5 mL de carboplatino 500 µg/mL en G5% se adicionó 5 mL de HCl 0,1N y se almacenó durante 6 horas a temperatura ambiente.

- **Hidrólisis Alcalina** con Hidróxido Sódico: NaOH 0,1N

Preparación de solución de la muestra: A 5 mL de carboplatino 500 µg/mL en G5% se adicionó 5 mL de NaOH 0,1N y se almacenó durante 6 horas a temperatura ambiente.

- **Oxidación** con Peróxido de Hidrógeno: H₂O₂ 3%

Preparación de solución de la muestra: A 5 mL de carboplatino 500 µg/mL en G5% se adicionó 5 mL de H₂O₂ 3% y se almacenó durante 6 horas a temperatura ambiente.

- **Termólisis**

Preparación de solución de la muestra: Se sometió una muestra de carboplatino 500 µg/mL en G5% a 100°C durante 6 horas.

- **Fotólisis**

Preparación de solución de la muestra: Se sometió una muestra de carboplatino 500 µg/mL en G5% a lámpara de luz UV ($\lambda=254\text{nm}$) durante 6 horas.

Las señales obtenidas para los productos de degradación no deben interferir con la señal obtenida para el estándar.

Linealidad: Es la capacidad de obtener resultados (AUC del pico) que sean proporcionales, ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito dentro de un intervalo dado. La linealidad generalmente se expresa en función de la varianza alrededor de la pendiente de la recta de regresión calculada a partir de los resultados obtenidos del análisis de muestra con diferentes concentraciones de analito.

Se evaluaron cinco concentraciones diferentes de carboplatino (25, 50, 125, 250 y 500 µg/mL en G5%) por duplicado.

Los resultados promedios obtenidos de las AUC para cada concentración se procesaron haciendo uso del programa EXCEL para crear la curva de calibrado y calcular el coeficiente de determinación (r^2) que debe ser mayor o igual a 0,98, lo más próximo posible a 1.

Límite de Detección (LD): Es la concentración más baja de analito que puede detectarse con certeza, pero no necesariamente cuantificarse, bajo las condiciones experimentales establecidas. El límite de detección instrumental se define como la concentración del elemento que producirá un cociente de la señal/ruido de 3.

Fórmula de cálculo: **$LD=3,3 \times \sigma/S$**

Donde σ es la desviación del valor de ordenada en el origen de la curva de calibración y S es la pendiente de la misma.

Límite de Cuantificación (LC): Corresponde la mínima concentración del analito que puede determinarse con precisión y exactitud aceptable en una muestra, bajo las condiciones establecidas. Se acuerda su cuantificación como la señal para una concentración igual a 10 veces la desviación estándar del blanco.

Fórmula de cálculo: **$LC=10 \times \sigma/S$**

Donde σ es la desviación del valor de ordenada en el origen de la curva de calibración y S es la pendiente de la misma.

Precisión: Es el grado de concordancia o de dispersión entre los resultados de una serie repetida de ensayos efectuados sobre una muestra homogénea, es decir, la capacidad del método para dar resultados semejantes cuando se aplica repetidamente a una misma muestra. El grado de precisión se expresa habitualmente en términos de imprecisión y se calcula como desviación estándar relativa (RSD) de los resultados, cuyo valor debe ser menor o igual al 2,0% para análisis por HPLC.

La precisión puede ser una medida del grado de reproducibilidad o de la repetibilidad del procedimiento analítico:

- **Repetibilidad:** Es la medida de la precisión de un método efectuado en las mismas condiciones, sobre la misma muestra, por un mismo analista, en el mismo laboratorio, con los mismos aparatos y reactivos y en el curso de la misma serie de análisis efectuados, generalmente en un corto intervalo de tiempo. Es decir, es la precisión bajo las mismas condiciones operativas en un período corto de tiempo.

Se realizaron 3 inyecciones de tres niveles de concentración diferentes: uno bajo, un nivel intermedio y un nivel alto, para carboplatino 50, 250, 500 µg/mL en G5%. Se Calcula el factor de respuesta (FR) y su desviación estándar relativa expresada como porcentaje (%RSD) la cual debe ser menor del 2%.

- **Reproducibilidad:** Es la medida de la precisión de los resultados de un método analítico efectuado sobre la misma muestra pero en condiciones diferentes expresado como precisión intermedia. Según las guías ICH la reproducibilidad debería considerarse en el caso de la normalización de un procedimiento analítico para su inclusión en farmacopeas por lo que su evaluación no procede en este estudio.

Exactitud: Corresponde a la proximidad al valor real de los resultados obtenidos por el método analítico, es decir evalúa la diferencia entre el valor experimental y el valor verdadero. Matemáticamente la exactitud se expresa en forma de porcentaje de recuperación de la cantidad de analito presente en la muestra o bien en forma de la diferencia entre los valores hallado y el valor verdadero. Según las guías ICH la exactitud debe evaluarse usando un mínimo de 9 determinaciones sobre un mínimo de 3 niveles de concentración que cubren el intervalo especificado.

Se realizaron lecturas por triplicado de tres niveles de concentración conocidas de carboplatino (50, 250 y 500 µg/mL en G5%), posteriormente se determinó el porcentaje de recuperación calculado como el % promedio recuperado, que debe estar entre el 97% - 103% según las guías USP.

Robustez: Capacidad de un método analítico de no ser afectado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método. Provee una indicación de su confiabilidad en condiciones de uso normales.

Se evaluó para las siguientes condiciones:

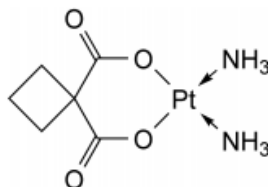
- **Variación en el flujo.** Se prepara una solución estándar de carboplatino 500 µg/mL en G5% y se analiza a las siguientes velocidades de flujo de 1 mL/min y 1,1 mL/min.
- **Fase móvil a diferentes proporciones.** Se prepara una solución estándar de carboplatino 500 µg/mL en G5% y se analiza con fases móvil a diferentes proporciones: 97/3. 98/2

El %RSD para los resultados obtenidos en los cambios de cada condición debe ser ≤ 3 %.

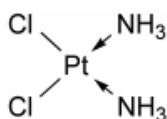
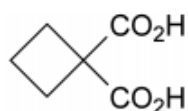
Análisis de datos: Se realizó usando tablas específicamente diseñadas en hojas de cálculo de Excel, la información procesada se representa a través de gráficos y tablas.

Características químicas del carboplatino (89):

- Estructura química: $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ [Figura 25.].

Figura 25. *diamina[ciclobutano-1,1-dicarboxilato(2-)-O,O']platino*

- Peso Molecular 371,3 g/mol
- Aspecto: polvo cristalino, incoloro.
- Solubilidad: soluble en agua, muy poco soluble en acetona y en etanol al 96%
- Conservación: protegido de la luz
- Impurezas especificadas: cis-diaminadichloroplatino(II) y cis-diaminadichloroplatino(II) [Figura 26 y 27.].

Figura 26. *cis-diaminadichloroplatino(II) (cisplatino)***Figura 27.** *ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico (CBDCA)*

4. Estudio de estabilidad físico-química

La estabilidad de un producto farmacéutico puede definirse como la capacidad que tiene una formulación particular en un contenedor específico de permanecer dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas permisibles durante un periodo de tiempo definido.

La concepción de los estudios de estabilidad, ha evolucionado desde 1950 y hasta mediados de 1960, cuando la estabilidad de un producto se limitaba a desarrollar una formulación que cumpliera los requisitos organolépticos. En la actualidad, conforme lo dispone la ICH, el propósito de un estudio de estabilidad es proveer evidencia de cómo la calidad de un producto varía con el tiempo, proponer envase, condiciones de conservación y establecer el período de vida útil durante el que se mantienen los parámetros químicos, físicos y/o microbiológicos.

Método analítico:

Para llevar a cabo el estudio de estabilidad adaptamos a nuestras condiciones el método de HPLC de *Carballar et al.* (100). El sistema de HPLC consistía en un equipo Agilent® 1200 compuesto por una bomba cuaternaria, un inyector automático, un compartimiento de columna y un detector de barra de diodos con espectrofotómetro UV/Vis. La columna analítica era un eclipse Zorbax XDB-C18 (150 mm x 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 µm). La fase móvil se fijó a una velocidad de flujo de 1 mL/min en condiciones isocráticas de agua-MeOH (98: 2, v v) y el volumen de inyección era de 40 µL. El detector se ajustó a 210 nm. Bajo estas condiciones, el t_R para carboplatino fue de 5,2 minutos [Figura 28].

Figura 28. Condiciones cromatográficas definidas para el método de detección por HPLC



Elección de las concentraciones de las muestras a analizar:

El estudio de estabilidad de carboplatino se realizó a las concentraciones de 20 y 200 µg/mL. Estas concentraciones se calcularon para las dos primeras soluciones del protocolo de desensibilización descrito por *Castells et al.* (1) basado en 3 soluciones para una dosis total estándar de 500 mg de carboplatino [Tabla 10.].

La Fórmula de Calvert para determinar la dosis de carboplatino en cada paciente de forma individualizada, es la más aceptada y utilizada en la actualidad. Se calcula a partir de la GFR y el AUC.

Las AUC diana recomendadas inicialmente para carboplatino se encuentran entre 5 y 7 mg/mL/ min, aunque en los ciclos posteriores la dosis se va ajustando en función de los parámetros analíticos, tolerancia y toxicidades presentados por el paciente.

La dosis se calculó a partir de la ecuación de Calvert (101) para conseguir un AUC =5 en un paciente con un GFR =75 mL/min.

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC (mg} \cdot \text{min/mL)} * (\text{GFR (mL/min)} + 25)$$

Tabla 10. Concentraciones utilizadas en un PDC para una dosis final de 500 mg

Soluciones	Dosis total en cada solución	Volumen	Concentración final
<i>Solución A (1/100)</i>	5 mg	250mL	20µg/mL
<i>Solución B (1/10)</i>	50mg	250mL	200 µg/mL
<i>Solución C (1/1)</i>	500mg	250mL	2 mg/mL

Preparación de las muestras:

Se prepararon soluciones de carboplatino con 20, 200 y 500 µg/mL en cabina de flujo laminar vertical clase II-B. Para ello se inyectaron respectivamente 0,5 mL, 5 mL y 12,5 mL del vial de vidrio de carboplatino 10 mg/mL, en 250 mL de G5% en bolsas de infusión de PP. Para cada una de las concentraciones se prepararon las muestras por triplicado.

La concentración de 500 µg/mL se utilizó como referencia/comparador (ya que se asume su estabilidad según ficha técnica).

Conservación y muestreo:

Las 9 muestras se almacenaron en bolsas fotoprotectoras (protegidos de la luz) a temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) durante un período de 24 horas. De cada una de las muestras se extrajo una alícuota de 2 mL a los tiempos de análisis $t = 0$ horas, 3 horas, 6 horas y 24 horas. Cada alícuota se analizó por duplicado mediante la inyección de 40 µL en el sistema HPLC.

Análisis de los resultados:

La estabilidad se entiende como la capacidad que tiene un medicamento para mantener en el tiempo las propiedades y características propias, dentro de márgenes de calidad establecidos. Se refiere a la conservación de las propiedades físicas, químicas y microbiológicas que definen a los medicamentos.

- **Estabilidad química:** cuando el producto conserva su integridad química.

El AUC del pico, obtenido para carboplatino durante el análisis mediante HPLC, representa la concentración de fármaco en la muestra. El AUC inicial para cada una de las concentraciones estudiadas, es decir, el AUC determinado a tiempo 0 horas, fue considerado del 100%, y los AUC sucesivos obtenidos en los siguientes tiempos de análisis, se expresaron como un porcentaje del inicial.

Se consideró que el fármaco era estable si el AUC de cada una de las muestras a los distintos tiempos de análisis se mantenía en el rango 95- 105% de la concentración inicial (102).

Como se prepararon tres muestras para cada una de las concentraciones y cada muestra se analiza por duplicado, los AUC a cada uno de los tiempos de análisis se calcularon como la media de los 6 resultados obtenidos para cada concentración.

Se utilizó el software Agilent ChemStation para analizar los resultados y se realizó una integración manual para el cálculo de las AUC de los picos.

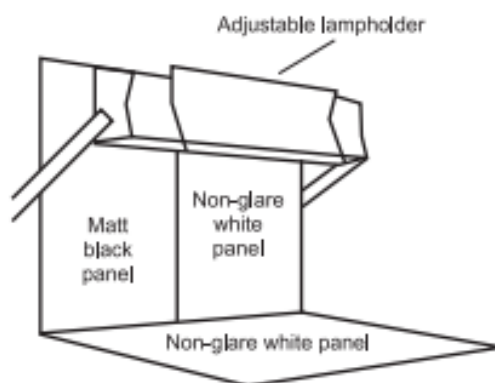
Estabilidad física: cuando el producto conserva las propiedades físicas originales, entre ellas, aspecto, palatabilidad, uniformidad, disolución y capacidad de suspensión.

Todas las muestras fueron inspeccionadas visualmente contra un fondo blanco y negro y bajo luz blanca (103). La prueba está destinada a proporcionar un procedimiento simple para la evaluación visual de la calidad de las soluciones parenterales con respecto a las partículas visibles [Figura 29.].

El aparato está compuesto por:

- Un panel negro mate sostenido en posición vertical y un panel blanco antideslumbrante sostenido en posición vertical al lado del panel negro.
- Un portalámparas ajustable equipado con una fuente de luz blanca y UV.

Figura 29. Inspección visual de partículas.



Fuente: Farmacopea Europea 6.0 (2.9.20. Particulate contamination: visible particles)

La inspección visual busca posibles cambios en la apariencia de la muestra (floculación, precipitados, turbidez, aparición de color, etc.). Se consideró que la muestra era estable físicamente, si no se observaba mediante inspección visual ningún cambio de color, aparición de turbidez o precipitación.

- **Estabilidad microbiológica:** Se conserva la esterilidad o resistencia a la proliferación microbiana según los requisitos especificados.

Se presupone la esterilidad de las preparaciones al elaborarlas en la UCM del SFH bajo condiciones estrictas de asepsia, por lo que no se realizó estudio microbiológico.

El análisis cualitativo se realizó a través de la comparación de los espectros obtenidos para cada concentración a los distintos tiempos de análisis:

- Se compararon los espectros obtenidos a t=0 h para las concentraciones de 20 y 200 µg/mL con el espectro a t=0 h de la concentración de referencia 0,5 mg/mL.
- Se compararon los espectros para cada una de las concentraciones a los distintos tiempos de análisis con su respectivo espectro obtenido a t=0h.

La espectrometría UV-Vis se refiere a técnicas donde se mide cuánta luz de una longitud de onda particular (color) es absorbida por una muestra. Ya que el color a menudo puede correlacionarse con la presencia y/o la estructura de una sustancia química particular, y se puede usar ampliamente en cálculos cualitativos, cuantitativos y estructurales

El gráfico de la cantidad de radiación absorbida respecto a la longitud de onda para un compuesto particular se conoce como espectro de absorción.

El espectro de absorción normalizado es característico de cada producto y no cambia con la concentración por lo que permite la identificación concreta de cada uno de ellos. Cualquier modificación detectada en el espectro de absorción refleja cambios químicos en el producto, por lo que dicha técnica constituye un valioso instrumento para la determinación y caracterización de los productos.

Sin embargo, no es una prueba específica para ningún compuesto determinado. La naturaleza del disolvente, el pH de la solución, la temperatura, la concentración de electrolitos, y la presencia de sustancias interferentes pueden influir en los espectros de absorción de los compuestos, provocar desplazamientos de los

espectros, así como las variaciones en la anchura de la hendidura (ancho de banda efectivo) en el espectrofotómetro.

A partir del espectro de absorción se obtendrá el valor de λ al que el compuesto presenta la mayor absorbancia (λ_{max}). Dicho λ se utilizará a la hora de hacer determinaciones cualitativas y cuantitativas del compuesto.

La región UV se define como el rango de λ de 195 a 400 nm.

Los compuestos con dobles enlaces aislados, triples enlaces, enlaces peptídicos, sistemas aromáticos, grupos carbonilos y otros heteroátomos tienen su máxima absorbancia en la región UV, por lo que ésta es muy importante para la determinación cualitativa y cuantitativa de compuestos orgánicos.

Se establecieron las siguientes condiciones para la obtención del espectro de las muestras:

- La señal se midió en la región UV-Vis para un rango de λ entre 190 y 400 nm y con un intervalo de señal de $\lambda = 1\text{ nm}$.
- El límite mínimo de absorción se fijó en 10 mAU.
- La obtención de la gráfica del espectro se hizo en el λ_{max} .

Parte II: Análisis de la preparación de las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización en los Servicios de Farmacia de los hospitales españoles

1. Revisión bibliográfica de los distintos protocolos de desensibilización existentes.

Diseño: Revisión sistemática en la que se describen las principales características de los protocolos de desensibilización a carboplatino en adultos.

Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de referencias bibliográficas PubMed-Medline y Embase mediante tesauro (MesH) con la combinación de las siguientes palabras claves: “*carboplatin, hypersensitivity, desensitization, and protocol*”. No se seleccionaron restricciones de fecha, ni de idioma. De manera complementaria, se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de analizar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de Pubmed-Medline y de Google Scholar. Se revisaron la información obtenida y se creó una base de recogida de datos propia, teniéndose en cuenta finalmente todos los artículos que incluían la descripción completa de las características del protocolo de desensibilización utilizado. Se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio, excluyendo aquellos estudios realizados en la población pediátrica y los que se basaban en un caso clínico.

Análisis de los datos: Del conjunto de estudios analizados se extrajo la información relativa a las características del protocolo de desensibilización utilizado: soluciones utilizadas, solvente, tiempo de administración de cada solución y duración total de la administración. Además se extrajo información sobre autoría, revista en la que estaba publicado, año de publicación, tamaño muestral y datos de seguridad

(suspensión de protocolo por reacción de hipersensibilidad) y de eficacia del protocolo en términos de número de ciclos de desensibilización administrados.

2. Realización de una encuesta sobre la preparación de los protocolos de desensibilización a carboplatino utilizados en España.

Diseño: Para conocer la situación actual en los hospitales españoles respecto a la preparación de los protocolos de desensibilización a carboplatino se diseñó una encuesta on-line de preguntas de respuesta única y con opción de añadir texto libre para cualquier aclaración [Figura 30.]. Se utilizó como soporte electrónico la herramienta Google Formularios para el desarrollo de la encuesta y la recolección de respuestas. La encuesta, dirigida a todos los farmacéuticos de hospitales españoles encargados del área de oncología, se distribuyó a través del correo de la lista de la SEFH y del grupo español GEDEFO para alcanzar la máxima difusión.

Las preguntas se dividieron en 4 bloques sobre:

- **Conocimiento de la frecuencia de las RH a carboplatino y motivo de utilización de PDC.** La frecuencia de RH a carboplatino se clasificó según los criterios CIO SM de clasificación de las RAM en frecuentes ($1/100$ y $< 1/10$ casos), infrecuentes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$ casos) o raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$ casos)(104)
- **Protocolo de desensibilización utilizado** en cada hospital.
- **Estabilidad establecida para las soluciones de carboplatino** utilizadas en los PDC.
- **Causas de no utilización** de los PDC.

Figura 30. Encuesta sobre protocolos de desensibilización de carboplatino

Protocolos de desensibilización de carboplatino

Se ruega contestar con una única respuesta a cada una de las preguntas. Este formulario consta de 10 preguntas, solo le llevará unos minutos. Si en su hospital no se realizan protocolos de desensibilización de carboplatino sólo tendrá que responder a 3 preguntas. Muchas gracias por su colaboración.

*Obligatorio

1. Por favor indique las siglas o acrónimo de su hospital (sólo se utilizará para evitar duplicidad de información) Ejemplo: Hospital Universitario de Getafe-HUG *

2. ¿Con qué frecuencia diría usted que aparecen reacciones de hipersensibilidad en pacientes en tratamiento con carboplatino en su hospital? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Muy frecuente ($\geq 1/10$ casos)
☐ Frecuente ($1/100$ y $< 1/10$ casos)
☐ Infrecuente ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ casos)
☐ Rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ casos)

3. ¿Cómo se actúa en su hospital frente a las reacciones de hipersensibilidad a carboplatino? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Siempre se suspende el tratamiento y se cambia de fármaco. No se utilizan protocolos de desensibilización Pasa a la pregunta 14.
☐ Siempre se utilizan protocolos de desensibilización Pasa a la pregunta 4.
☐ Se utilizan protocolos de desensibilización siempre que no exista otra alternativa terapéutica efectiva o eficiente Pasa a la pregunta 4.
☐ Otro: _____ Pasa a la pregunta 4.

Preparación de los protocolos de desensibilización de carboplatino

4. ¿Qué protocolo de desensibilización de carboplatino se utiliza en su hospital? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ 3 soluciones de carboplatino ($1/100$, $1/10$ y $1/1$) que se administran escalonadamente en 12 pasos en los que se va aumentando la velocidad de infusión y la concentración de carboplatino, de forma que se administra la dosis total en 5.8 h.
☐ 4 soluciones de carboplatino ($1/1000$, $1/100$, $1/10$ y $1/1$) cada solución se administra en 1 h, de forma que se administra la dosis total en 4 h. (Protocolo 4 steps- 4 h)
☐ 5 soluciones de carboplatino ($1/10000$, $1/1000$, $1/100$, $1/10$ y $1/1$) cada solución se administra en 15 min excepto la última en 1h, de forma que se administra la dosis total en 2 h.
☐ Desconozco que protocolo de desensibilización se utiliza
☐ Otro: _____

5. ¿Se preparan las soluciones de carboplatino para los protocolos de desensibilización en la unidad centralizada de mezclas del Servicio de Farmacia? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Sí Pasa a la pregunta 8.
☐ No Pasa a la pregunta 6.

6. ¿Dónde se preparan estas soluciones? *

7. ¿Se conocen en el Servicio de Farmacia las condiciones finales de estas preparaciones? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Sí Pasa a la pregunta 8.
☐ No Deja de rellenar este formulario.

8. ¿Cómo se preparan las soluciones de carboplatino para los protocolos de desensibilización en su hospital? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Se preparan las soluciones a una concentración estándar para todos los pacientes y lo que se modifica es la dosis a administrar en cada uno de los pasos.
☐ Las soluciones se preparan de forma individualizada en función de la dosis que le corresponde a cada paciente.
☐ Otro: _____

9. ¿Con cuánto tiempo de antelación se preparan los protocolos de desensibilización de carboplatino aproximadamente? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ <12 horas
☐ >12 y <24 horas
☐ ≥ 24 horas
☐ No se preparan con antelación

10. ¿Alguna de las soluciones de carboplatino que se preparan para los protocolos de desensibilización en su hospital tienen una concentración < 0,5mg/mL? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Sí
☐ No

Estabilidad de las soluciones de carboplatino <0,5 mg/mL

11. ¿Qué estabilidad se da en su hospital a las soluciones de carboplatino que tienen una concentración < 0,5mg/mL? Indicar tiempo en horas. *

12. ¿Cuáles son las fuentes que han llevado a establecer dicha estabilidad? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ A través de la aplicación de la matriz de riesgo *Deja de rellenar este formulario.*
- ☐ Estudios independientes de estabilidad *Pasa a la pregunta 13.*
- ☐ Información del laboratorio *Deja de rellenar este formulario.*
- ☐ Evidencia científica *Pasa a la pregunta 13.*
- ☐ Otro: _____ *Deja de rellenar este formulario.*

13. Indique la bibliografía utilizada para establecer dicha estabilidad *

Deja de rellenar este formulario.

Causa de no utilización de protocolos de desensibilización

14. ¿Cuál es la causa principal de que no se preparen protocolos de desensibilización en su hospital? *

Marca solo un óvalo.

- ☐ Desconfianza en la eficacia clínica de estos protocolos
- ☐ Riesgos clínicos de estos protocolos
- ☐ Falta de información sobre condiciones finales y estabilidad de las preparaciones utilizadas en la desensibilización
- ☐ Problemas de organización, falta de personal o recursos
- ☐ Otro: _____

Análisis de resultados: Se trata de un estudio descriptivo, de corte trasversal, prospectivo y multicéntrico de alcance nacional. Las variables cualitativas se presentan como tablas de frecuencias y porcentajes con su representación gráfica. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó media \pm desviación estándar (DE).

Parte III: Impacto económico

1. Comparación del coste de la desensibilización frente a las alternativas terapéuticas a dosis habituales.

Se realizó un análisis comparativo de costes que comparó la desensibilización de las terapias de primera línea disponibles basadas en dobletes de carboplatino (carboplatino + paclitaxel, carboplatino + gemcitabina y carboplatino + DLP) frente a la alternativa terapéutica libre de platinos (Trabectedina + DLP) para el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario recurrente platinosensibles que desarrollan RH a carboplatino. Se calculó el coste tratamiento/día, el coste tratamiento completo basado en la SLP y se hizo una simulación del coste incremental que supone el paso a la alternativa terapéutica libre de platinos frente a las distintas opciones de dobletes de carboplatino.

Para la selección de los distintos tratamientos a comparar, se revisó detalladamente el protocolo de tratamiento en cáncer de ovario recurrente en pacientes platinosensibles. Se definió la pauta posológica recomendada para cada fármaco, la duración de la administración y se estimó el número de ciclos a recibir en función de la SLP determinada para cada uno de los tratamientos en los ensayos clínicos pivotaes (duración del tratamiento) (29–32) [Tabla 11.].

Tabla 11. *SPL y SG referida en los ensayos clínicos pivotaes para las distintas opciones terapéuticas en cáncer de ovario recurrente en pacientes platino-sensibles.*

	SLP (mediana meses)	SG (mediana meses)
DLP+trabectedina	9.2 meses	27 meses
Paclitaxel + carboplatino	12 meses	29 meses
Gemcitabina + carboplatino	8.6 meses	18 meses
DLP+carboplatino	12 meses	26 meses

Todos los costes empleados en el modelo se expresaron en euros (€).

Para calcular los **costes farmacológicos** se utilizaron los precios de venta del laboratorio (PVL) notificados para cada fármaco indicado en NOMENCLÁTOR Web con información de todos los medicamentos financiados, que se actualiza mensualmente.

Se calculó el número de viales a utilizar en un ciclo según la dosis correspondiente a un paciente de características estándar [Tabla 12.]:

- En el caso del carboplatino, la dosis se calculó a partir de la ecuación de Calvert (101) para conseguir un AUC =5 en un paciente con un GFR =75 mL/min.

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC (mg*min/mL)} * (\text{GFR (mL/min)} + 25)$$

- Para el resto de fármacos, se consideraron las dosis calculadas para una paciente con una SC de 1,6 m².
- La dosis de trabectedina se redondeó en -0,01 mg para utilizar viales enteros (viales a utilizar: 1 de 1 mg y 3 de 0,25 mg), según las presentaciones disponibles (no son equivalentes en precio/mg).
- Para DLP, paclitaxel, gemcitabina y carboplatino, fármacos de consumo habitual en el hospital, se considera el máximo aprovechamiento de los viales.

Tabla 12. *PVL de los medicamentos utilizados, dosis administrada y número de viales utilizados por ciclo.*

Fármaco (presentación)	Carboplatino 10mg/mL 45mL	Paclitaxel 6mg/mL 50 mL	Gemcitabina 2000mg en 50 mL	DLP 50 mg polvo	Trabectedina 1mg
Precio vial (PVL-€)	68,76€	392,67€	87,40€	924,65€	-vial 0,25mg: 530€ -vial 1mg: 1.122€
Cálculo Dosis	AUC=5	175 mg/m ²	1000 mg/m ²	30 mg/m ²	1,1 mg/m ²
Dosis(mg)	500mg	280mg	1600mg	48mg	1,75mg
Nº viales/dosis	1,11	0,93	0,8	0,96	3 de 0,25mg 1 de 1mg
Coste (€)/dosis	75,63€	364,56€	69,92€	887,66€	2.712€

Los **costes directos asociados a la administración** se calcularon en función del coste que supone la ocupación de un sillón en HDO (costes directos provenientes de la contabilidad analítica del hospital a través del programa de Gestión de costes clínicos SAVAC®) y se consideró la duración de infusión para cada tratamiento [Tabla 13.].

Tabla 13. *Costes directos asociados a la administración de fármacos en HDO*

Coste total de HDO (año 2017)	Nº Sillones HDO	Horas funcionamiento de HDO (9h/día x 247 días laborales)	Coste/ sillón/hora
509.264€	M	2.223 h/año	11.45 €

El **coste asociado a cada mezcla elaborada** en la UCM del Servicio de Farmacia se estimó en 8,22€/mezcla (según los datos procedentes de la contabilidad analítica del hospital); para los costes de elaboración de las soluciones para la desensibilización se consideró la preparación de 3 mezclas de carboplatino para los tratamientos basados en dobletes siguiendo el protocolo descrito por *Castells et al.* (1).

- Para calcular el **coste de tratamiento por ciclo** se consideraron los costes farmacológicos y los costes directos asociados a la administración y a la elaboración.
- Para calcular el **coste completo de tratamiento** se calculó el número de ciclos totales para la SLP determinada para cada uno de los tratamientos.
- Para calcular el **coste incremental por ciclo y por tratamiento completo** se tomó como referencia el coste de la alternativa terapéutica sin carboplatino (trabectedina +DLP).

RESULTADOS

Parte I: Evaluación de la estabilidad de carboplatino a concentraciones de 20 y 200 µg/mL

1. Selección de las condiciones cromatográficas del método analítico

Revisión bibliográfica sistemática: métodos cromatográficos para la determinación de carboplatino.

A continuación se resumen las distintas condiciones cromatográficas utilizadas para la determinación del carboplatino por HPLC en los estudios encontrados en la revisión bibliográfica [Tabla 14.].

Tabla 14. *Condiciones cromatográficas para la determinación de carboplatino por HPLC descritas en la literatura.*

Referencia	Columna	Fase móvil	λ (nm)	t _R (min)	Muestra
<i>Benaji et al.</i> 1994(105)	Hypersil ODS C18 (100x4,6x5) T ^a ambiente	TBAH 0,9M/Agua (2:98 v/v) pH=6,5 Flujo= 1,6 mL/min	229	2,06	2,4mg/mL G5%
<i>Carballar et al.</i> 1997(100)	Spherisorb-Ph (250x4,6x5) T ^a = 20-25°C	Agua/MeOH (98/2 v/v) Flujo=0,8 mL/min	210	4,3	0,3mg/mL API 0,3mg/mL G5% 0,8mg/mL G5%
<i>Cheung et al.</i> 1987(106)	Speri-5 RP-8 (100x4,6x5) T ^a ambiente	Agua 1mL/min	210	3,6	0,4mg/mL G5%, API o SF
<i>Diaz Amador et al.</i> 1998(107)	Speri-5 RP-8(106) (100x4,6x5) T ^a ambiente	Agua 1mL/min	210	-	0,5, 0,75, 2, y 4 mg/mL G5%

<i>Duncan et al.</i> 1988(108)	μBondapak NH2 (390x3x10)	ACN/MeOH (NaClO ₄ 0,005M, pH 2,4) (77-75:13-15:10) 1,5 mL/min	229	9,8	24,12,6 y 3 mg/kg plasma
<i>Elferink et al.</i> 1986(109)	Spherisorb 55 ODS2 (150x4,6x5)	Agua 0,05M NaClO ₄ 1mL/min	214	4	plasma
<i>Farmacopea Española</i> (86)	columna de sílice aminopropilsililada fase reversa (5 μm)	Agua/ACN (13/87 v/v) 2mL/min	230	-	1mg/mL ACN/Agua
<i>Gaver et al.</i> 1986(110)	LiChrosorbTM diol (250x4,1)	ACN/Agua (92:8, v/v) 2 mL/min.	229	7-8	plasma
<i>Gaver et al.</i> 1987(111)	C18 (250x4,6)	Agua/ACN (0,3M TBAP, pH 7,4) (880:50:20 v/v/v) 2mL/min	229	2	50 μg/mL plasma
<i>Guo et al.</i> 2003(112)	ODS Hypersil (100x2,1x5) T ambiente	ACN: 0,5% Ac. Acético (5:95 v/v) 0,2 mL/min	-	2,2	plasma y homogeneizado de tumor
<i>Gust et al.</i> 1999(78)	Nucleosil C18 (120x5) T ambiente	MeOH/0,001N H ₂ SO ₄ : 0,02 M Na ₂ SO ₄ (5/95 v/v)	229 y 316	8,8	1 y 10 mg/mL G5%
<i>Haldfield et al.</i> 1993(113)	Techopak 10 phenyl semi-micro (150 X 2 mm)	Agua/MeOH (97,5:2,5 v/v) 1 mL/min	220	2,52	6 mg/mL G5%
<i>Kaestner et al.</i> 2007(114)	Spherisorb S5CN (250x4,6x5) T ^a ambiente	0,005M Buffer fosfato pH 6,5, 1 mL/min	200	-	2,15 mg/mL 0,70 mg/mL G5%
<i>Myers et al.</i> 2016(115)	Vydac C8 (250x 4,6x5)	Agua/MeOH (98:2 v/v)	210	4	0,5 2 y 4 mg/ mL SF0,9%
<i>Northcott et al.</i> 1991(116)	S50DSI (250 x 4,8) T ^a 25 °C	0,02 buffer fosfato, pH 6,5 1mL/min	215	-	1 mg/mL API
<i>Prat et al.</i> 1994(117)	Spherisorb-Ph 250 x 4,6x5 T ^a 25°C ± 1°C	Agua/MeOH (98:2 v/v) 0,8 mL/min	210	3,1	3.2 mg/mL G5%
<i>Rochard et al.</i> 1994(118)	Nucleosil C18 (150x4,2x 5) T ^a ambiente	0,01M buffer fosfato pH 7 5,5 10 ⁻⁴ M TABH ?mL/min	216	3	1 mg/mL G5%

<i>Sewell et al.</i> 1987(119)	Zobax ODS (150 x 4,9) Tª ambiente	0,02M buffer fosfato pH 6,5 1mL/min	214	2,2	10 mg/mL API
<i>Schnurr et al.</i> 2002(120)	Nucleosil C18 (250x4)	MeOH/0,001N H ₂ SO ₄ : 0,02 M Na ₂ SO ₄ (5/95 v/v) 0,6 mL/min	220	5,6	1mg/mL API
<i>Torres et al. Int. J. Pharm.</i> 1996(121)	Spherisorb-Ph (250 x 4,6x5) 25°C	Agua/MeOH (98:2 v/v) 0,8 mL/min	210	4,4	3,2 y 0,8 mg/mL G5%
<i>Tyczkowska et al.</i> 1990(122)	Spherisorb phenyl column (100x 4,6x3) Tª 50°C	ACN/MeOH/2-propanol/agua (45 :45 :5 : 5, v/v) 2,5 mL/min.	210- 320	3,6	plasma
<i>Valière et al.</i> 1996(123)	µBondapack NH2 (390x3x10)	ACN/Agua (87/13 v/v) 2 mL/min	230	6,6	10mg/mL API
<i>Villarino et al.</i> 2010(124)	Inertsil ODS-2 (250 × 4,6 x5)	Fosfato potásico (pH 4,5) 1,0 mL/min	220	8,3	plasma
<i>Yamazaki et al.</i> 2006(125)	Inertsil NH2 35°C	ACN/MeOH/NaClO ₄ (pH 2,4) (75/15/10 v/v) 1,5 mL/min	230	10	plasma
<i>Burns et al.</i> 2000(126)	YMC ODS-AQ 150x4,6x3	1,3% ACN en 20mM fosfato (sódico) monobásico 0,7 mL/min	230	6,5	plasma
<i>Zufía et al.</i> 2001(127)	Inertsil ODS-2 (250x4,6x5) 40°C	0,1M KH ₂ PO ₄ y 1mM edetato dipotásico pH 3-3.5. 1 mL/min	229	5,3	plasma

Se han incluido 26 trabajos donde se describen las condiciones cromatografías utilizadas para la determinación de carboplatino en distintos vehículos y en muestras plasmáticas. Aunque también existe evidencia para la determinación de carboplatino en muestras urinarias, se requieren condiciones especiales por la interferencia de productos endógenos(110), por lo que no se han incluido.

Debido a la naturaleza polar del carboplatino, los primeros métodos de determinación por HPLC utilizaban cromatografía en fase estacionaria normal: columnas de sílica, diol o amino. Sin embargo, estos métodos tienen una sensibilidad limitada y requieren de grandes cantidades de solventes orgánicos en la preparación de la fase móvil. Los métodos de determinación por HPLC basados en la separación en fase reversa reducen la cantidad de solventes orgánicos necesarios y presentan una mayor sensibilidad.

Selección de las condiciones cromatográficas.

Dada la variedad de métodos cromatográficos descritos para la determinación del carboplatino, probamos aquellas condiciones, que según las características fisicoquímicas del carboplatino y ajustándose lo máximo posible a la evidencia encontrada, se adecuaban mejor a los materiales y reactivos disponibles.

Con las condiciones cromatográficas fijadas de columna Zorbax eclipse XDB-C18 (150 mm×4,6 mm; 5 µm), flujo de la fase móvil a 1 mL/min, volumen de inyección a 40 µL de muestra, temperatura ambiente (25±2°C), se obtuvieron los siguientes cromatogramas para las fases móviles estudiadas, para una muestra de carboplatino 500 µg/mL diluido en G5%. Se muestran los resultados para $\lambda=210$ nm [Figura 31-35.].

Figura 31. Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH/ACN: 45/30/25

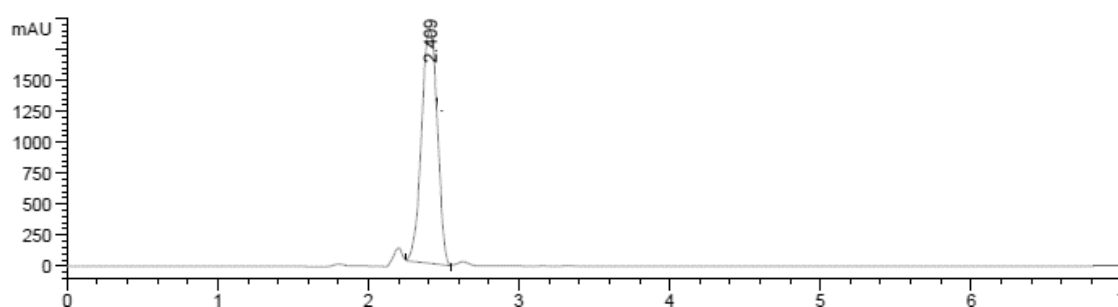
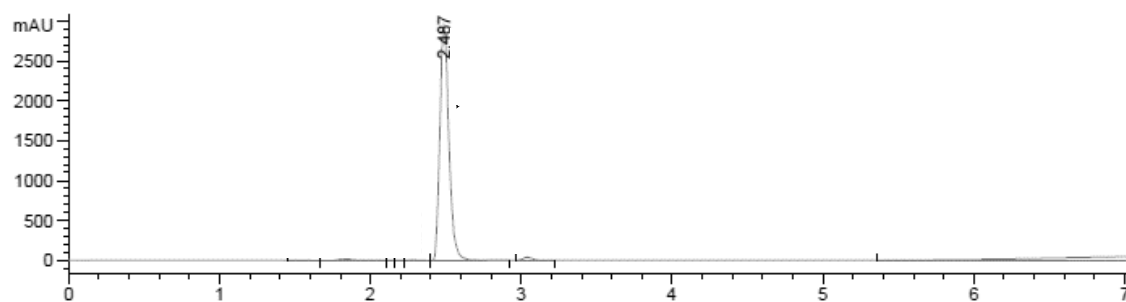
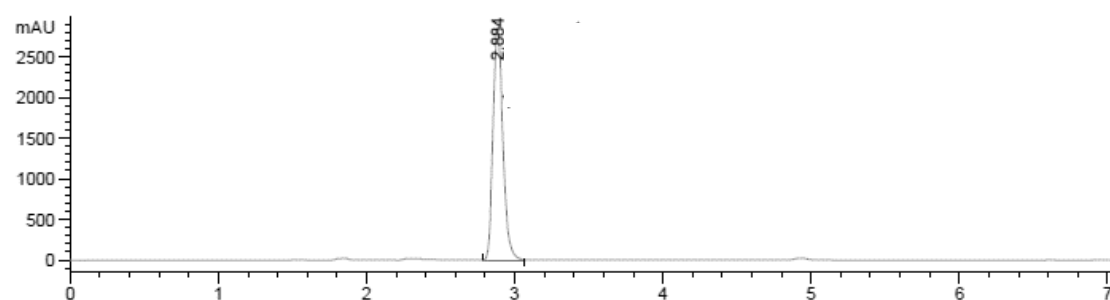
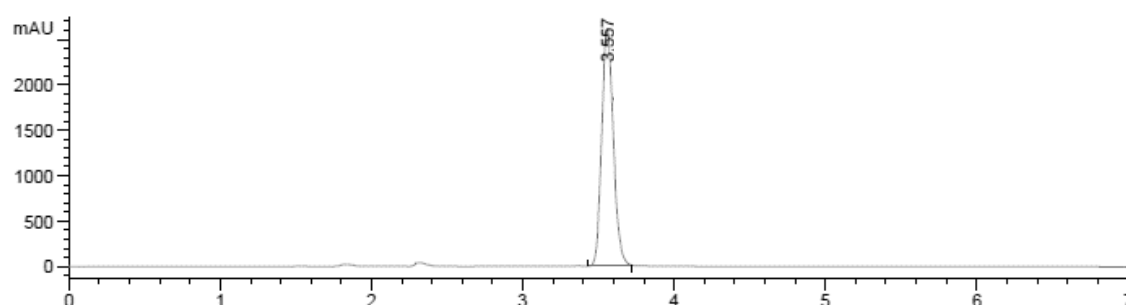
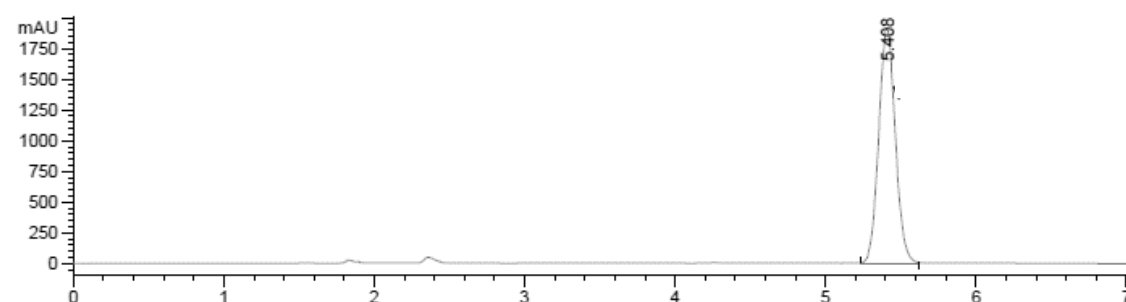


Figura 32. Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH: 60/40**Figura 33.** Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH: 80/20**Figura 34.** Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH: 90/10**Figura 35.** Cromatograma obtenido para la fase móvil Agua/MeOH: 98/2

La elección de las condiciones finales para el estudio de estabilidad se realizó en base a los parámetros de idoneidad del sistema, los cuales deben cumplir con los valores de aceptación sugeridos en la Farmacopea Española (89).

Los resultados de los parámetros de idoneidad obtenidos para cada una de las fases móviles utilizadas se compararon entre sí, y se seleccionó aquella que mostraba una mayor idoneidad del sistema [Tabla 15.]:

Tabla 15. Resultados de los parámetros de idoneidad y selección del método en función de los criterios de aceptación

FM	t _R	k'	As	N	Rs
w/m/ACN:45/30/25	2,41	0,6	1,17	2388	3,56
w/m:60/40	2,49	0,6	0,8	8383	1,47
w/m:80/20	2,88	0,9	0,9	9277	2,26
w/m:90/10	3,56	1,3	0,87	10379	1,51
w/m: 98/2	5,41	2,5	1,04	11768	3,68
Criterio Aceptación	-	>1	<2	>5000	1,5

w:Agua, m:Metanol, ACN:Acetonitrilo

- **Condiciones finales del método:**

Columna: Zorbax eclipse XDB-C18 (150 mm×4,6 mm; 5 µm)

Fase móvil Agua/MeOH: 98/2 v/v.

Flujo de la fase móvil: 1mL/min

Volumen de inyección de muestra: 40 µL

λ: 210nm

2. Validación de la técnica analítica

Especificidad - Selectividad

Para realizar el estudio de la especificidad del método se analizaron los cromatogramas de:

- El blanco: fase móvil (agua/MeOH 98/2 v/v) y el solvente (G5%) [Figura 36.].
- La muestra referencia: carboplatino 500 µg/mL en G5% 250 mL. [Figura 37.].

Se realizaron tres inyecciones por cada una de las muestras.

No se observaron interferencias de la fase móvil y el solvente con el pico de interés.

Los picos tienen una buena resolución, es decir, los picos se encuentran bien separados.

El t_R obtenido para el carboplatino fue de $5.4 \text{ min} \pm 0,2 \text{ minutos}$, el t_M fue de 1.5 min.

Figura 36. Cromatograma de blanco: G5% + Fase móvil

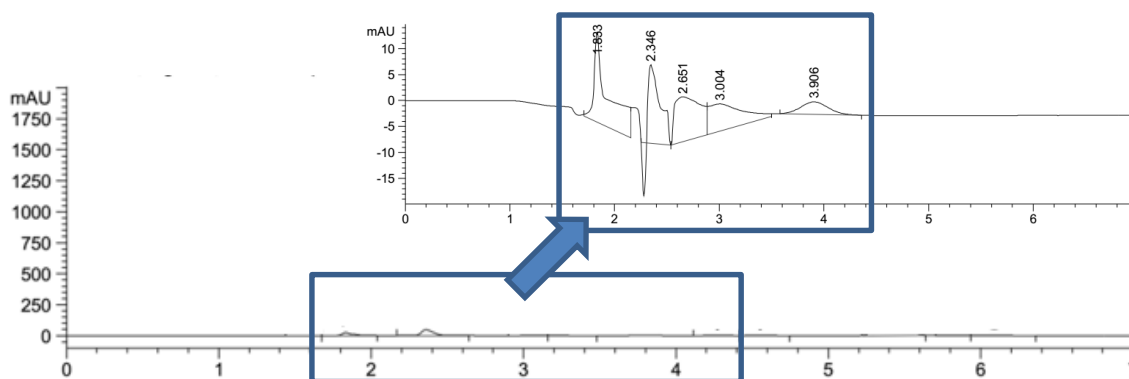
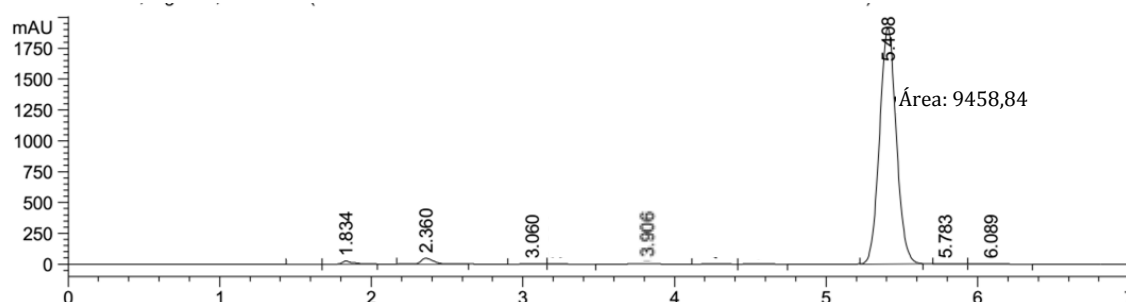


Figura 37. Cromatograma de la muestra de 500 $\mu\text{g/mL}$ en Agua/MeOH 98:2

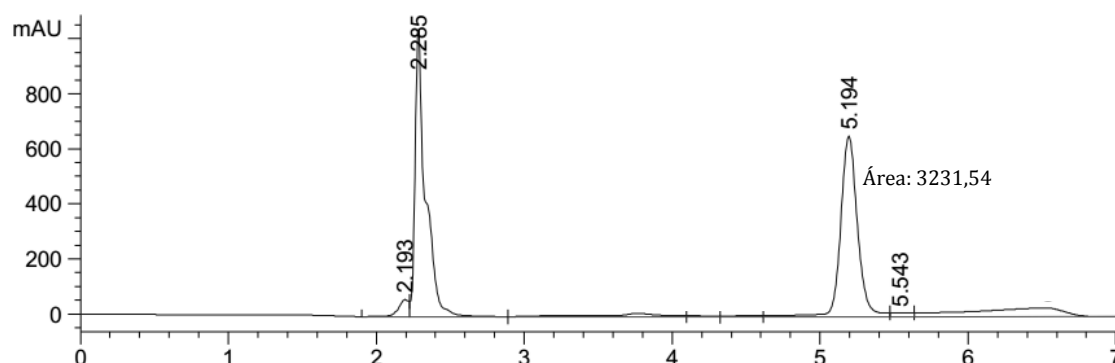


- **Pruebas de degradación forzada**

Se llevó a cabo el test de degradación forzada en una muestra de carboplatino 500 $\mu\text{g/mL}$ para determinar la selectividad del método. Los cromatogramas obtenidos se compararon con el cromatograma de referencia de carboplatino 500 $\mu\text{g/mL}$.

- Hidrólisis ácida con HCl 0,1N [Figura 38].

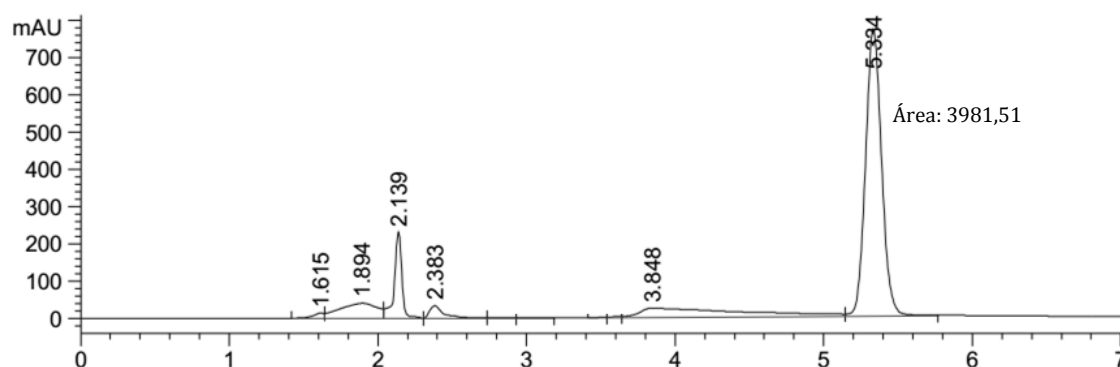
Figura 38. Cromatograma de Carboplatino 500 µg/mL + HCl 0,1N 50:50 6horas



Se observa una disminución en el AUC del pico del carboplatino en torno a un 70% y aparecen productos de degradación bien separados, que se solapan entre sí originando un pico doble a 2,3 min.

- Hidrólisis básica con NaOH 0,1N [Figura 39].

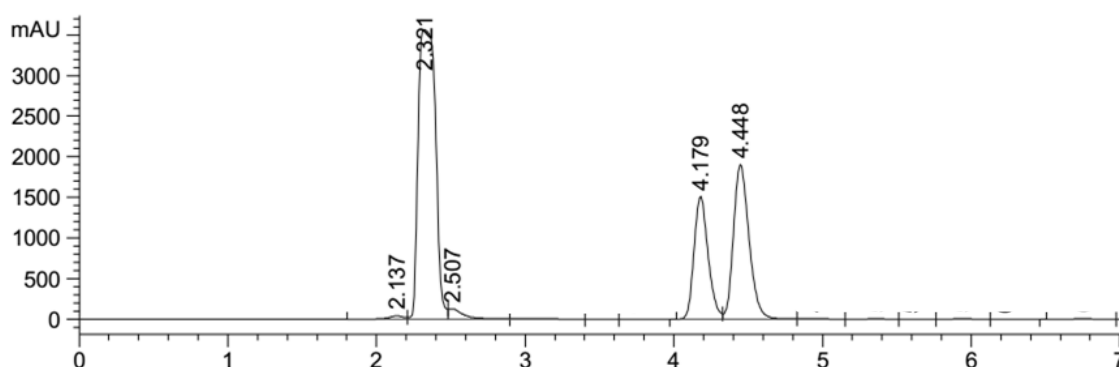
Figura 39. Cromatograma de Carboplatino 500 µg/mL + NaOH 0,1N 50:50 6horas



Se observa una disminución en el AUC del pico del carboplatino en torno a un 60% y aparecen productos de degradación bien separados. Aparece un pico de mayor absorción que el resto a 2,14 min.

- Oxidación con H₂O₂ 3% [Figura 40.].

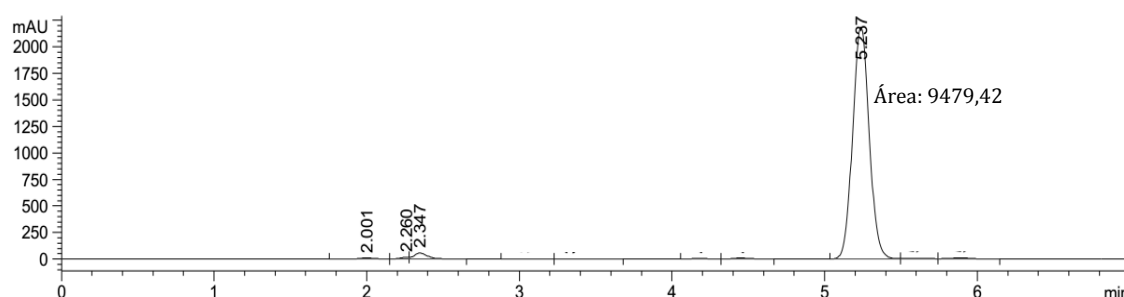
Figura 40. Cromatograma de Carboplatino 500 µg/mL +H₂O₂ 3% 50:50 6horas



Se produce una degradación total del carboplatino y aparecen nuevos picos de absorción a 2,3, 4,2 y 4,4 min correspondientes a los productos de degradación.

- Termólisis [Figura 41.].

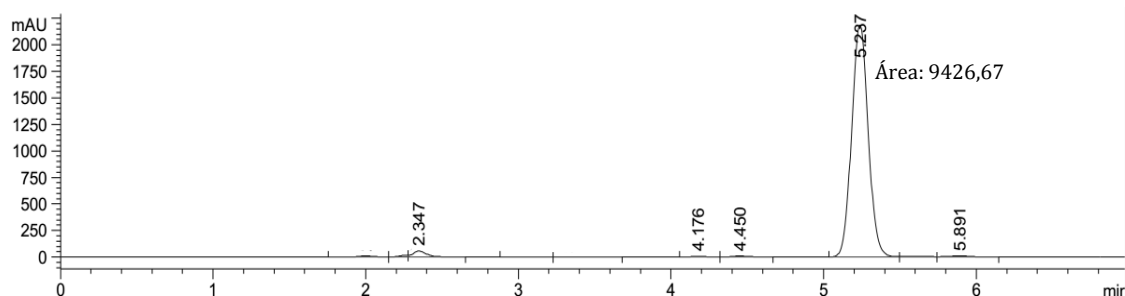
Figura 41. Cromatograma de Carboplatino 500 µg/mL a T^a=100° C 6horas



No se obtuvieron productos de degradación por el efecto del calor a 100°C durante 6 horas. El pico del carboplatino permaneció intacto.

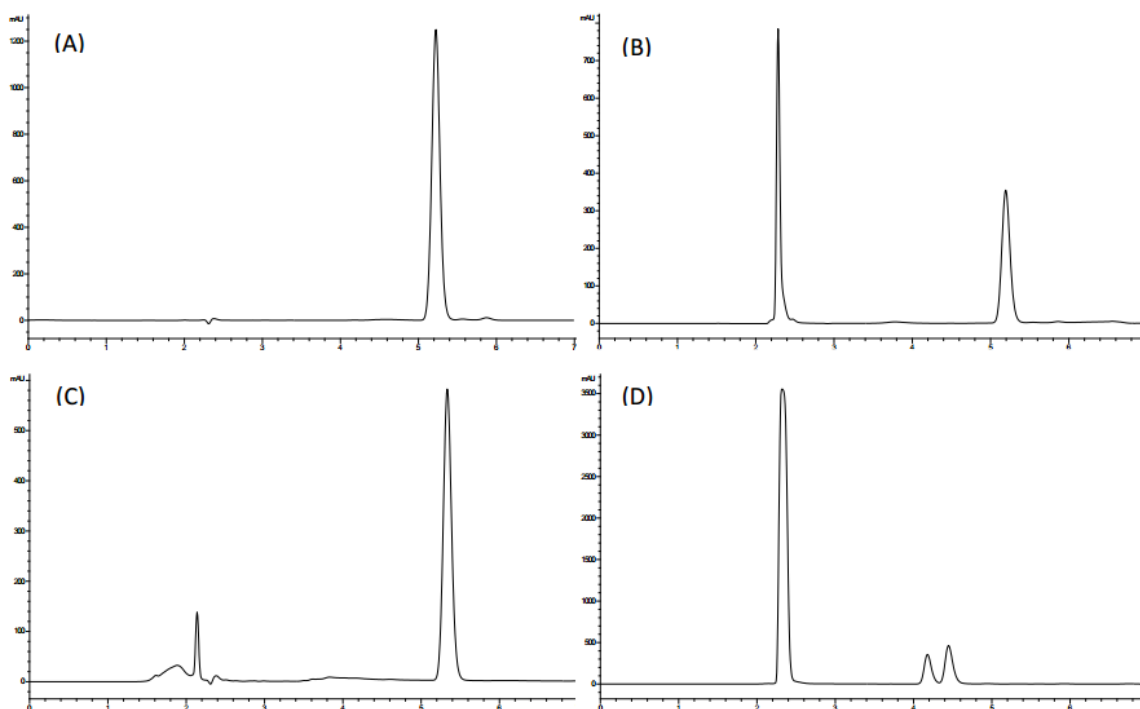
- Fotólisis [Figura 42].

Figura 42. Cromatograma de Carboplatino 500 µg/mL bajo luz UV 6 horas.



No se obtuvieron productos de degradación por el efecto de la luz UV ($\lambda=254\text{nm}$) durante 6 horas. El pico del carboplatino permaneció intacto.

Figura 43. Resumen de los cromatogramas de carboplatino 500 µg/mL sometido a pruebas de degradación forzada: temperatura/fotólisis (A), medio ácido (HCl 0,1N) (B), medio básico (NaOH 0,1N) (C) y oxidación (H₂O₂ 3%) (D)



No se observó que ninguna de las señales correspondientes a los productos de degradación obtenidos en el test de degradación forzada interfiriera en la determinación o cuantificación de carboplatino, por lo que podemos afirmar que el método es selectivo o específico para la determinación del principio activo e indicativo de estabilidad.

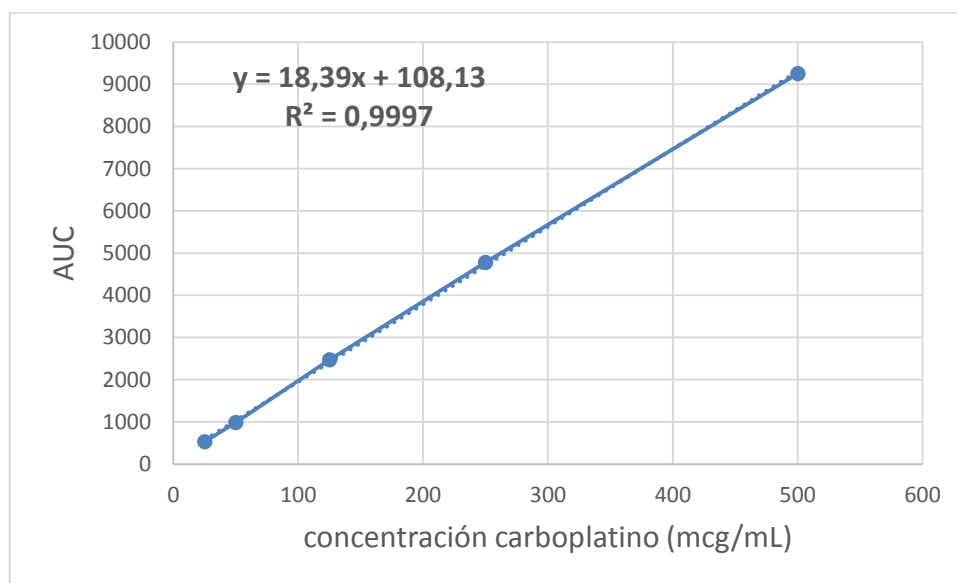
Linealidad

Para comprobar la linealidad del método se realizó una curva de calibración normal en un intervalo de concentración entre 25 – 500 µg/mL de carboplatino en G5% [Tabla 16. y Figura 44.].

Tabla 16. *Linealidad del método.*

Concentración	AUC1	AUC2	AUC media	t _R 1	t _R 2
25 µg/mL	525,548	524,505	525,026	4,982	4,992
50 µg/mL	981,726	980,663	981,194	4,991	4,981
125 µg/mL	2471,644	2462,22	2466,932	5,001	5,006
250 µg/mL	4766,726	4793,891	4780,308	5,028	5,055
500 µg/mL	9272,186	9242,388	9257,287	5,058	5,051

Figura 44. *Representación gráfica de la linealidad del método.*



La linealidad ideal del sistema indica un valor de coeficiente de determinación igual a 100 % ($r^2 = 1$). El valor del coeficiente de determinación obtenido fue: $r^2=0,9997$, por tanto, se puede decir que existe una excelente linealidad en el rango de aplicación, es decir existe una fuerte correlación entre la variable dependiente (área) y la variable independiente (concentración); es decir, las áreas obtenidas como función de la concentración inyectada.

Límite de detección y Límite de cuantificación

$$\sigma = \text{ERROR.TIPICO.XY} = 0,003879948$$

$$S = 18,39$$

$$\text{LOD} = \sigma / S \times 3.3 = 0,7 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{LOQ} = \sigma / S \times 10 = 2,1 \mu\text{g/mL}$$

El límite de detección y cuantificación son adecuados para llevar a cabo nuestro estudio ya que están alejados de la concentración de trabajo.

Precisión

La precisión se evaluó a través de la repetibilidad del sistema. Se llevó a cabo realizando 3 inyecciones de tres estándares a tres niveles de concentraciones diferentes, 50, 250 y 500 $\mu\text{g/mL}$ para carboplatino en G5%, seguidamente se calculó el factor de respuesta ($\text{FR} = \text{Área/Concentración}$) para cada concentración, posteriormente se calculó el promedio y la desviación estándar, para finalmente calcular el %RSD por medio del cual se evalúa la precisión del sistema [Tabla 17.].

Tabla 17. Precisión del método

Concentración	AUC 1	AUC 2	AUC 3	FR promedio	Desv. estándar	%RSD
50 $\mu\text{g/mL}$	981,73	980,66	981,55	19,63	0,01	0,06
250 $\mu\text{g/mL}$	4766,72	4780,31	4793,89	19,12	0,05	0,28
500 $\mu\text{g/mL}$	9257,29	9272,18	9242,39	18,51	0,03	0,16

Se obtuvieron valores de %RSD menores al 1% lo cual indica una excelente precisión. De acuerdo a los resultados obtenidos podemos afirmar que el método desarrollado para la determinación de carboplatino es preciso.

Exactitud

Para llevar a cabo el estudio de la exactitud del método se realizaron lecturas de tres niveles de concentración perfectamente conocidas de carboplatino, realizándose tres análisis para cada una de ellas para determinar la concentración recuperada (C_R) en $\mu\text{g/mL}$ y posteriormente se calculó el porcentaje de recuperación (%R) para evaluar la exactitud del método [Tabla 18.].

Tabla 18. *Exactitud del método*

Concentración	C_R 1 ($\mu\text{g/mL}$)	C_R 2 ($\mu\text{g/mL}$)	C_R 3 ($\mu\text{g/mL}$)	promedio	Desv. estándar	%R
50 $\mu\text{g/mL}$	48,93	48,64	48,84	48,80	0,15	97,61
250 $\mu\text{g/mL}$	253,25	254,69	252,66	253,53	1,05	101,41
500 $\mu\text{g/mL}$	498,34	496,74	496,34	497,14	1,06	99,43

El valor del %R total y su promedio se encuentran dentro del criterio de aceptación de la USP el cual propone que éste debe estar dentro del rango de 97 a 103 %. Por lo tanto podemos afirmar que el método presenta buena exactitud para la determinación de carboplatino.

Robustez:

Para la evaluación de la robustez del método se obtuvieron los siguientes resultados para las distintas condiciones utilizadas:

Diferentes flujos de la fase móvil. 1 mL/min y 1,1 mL/min para tres muestras de carboplatino 500 $\mu\text{g/mL}$ en G5% a temperatura ambiente. Fase móvil Agua/MeOH: 98/2 [Tabla 19.].

Tabla 19. *Robustez del método. Variaciones en el flujo.*

flujo	AUC 1	AUC 2	AUC 3
1 mL/min	9,26*10 ³	9,38*10 ³	9,15*10 ³
1,1 mL/min	9,54*10 ³	9,44*10 ³	9,47*10 ³
%RSD	1,67		

Fase móvil a diferentes proporciones. Agua/MeOH: 97/3 y Agua/MeOH: 98/2 para una muestra de carboplatino 500 µg/mL en G5% a temperatura ambiente en una λ : 210 nm [Figura 45 y 46].

Figura 45. Robustez. Cromatograma para dos fases móviles a diferentes proporciones

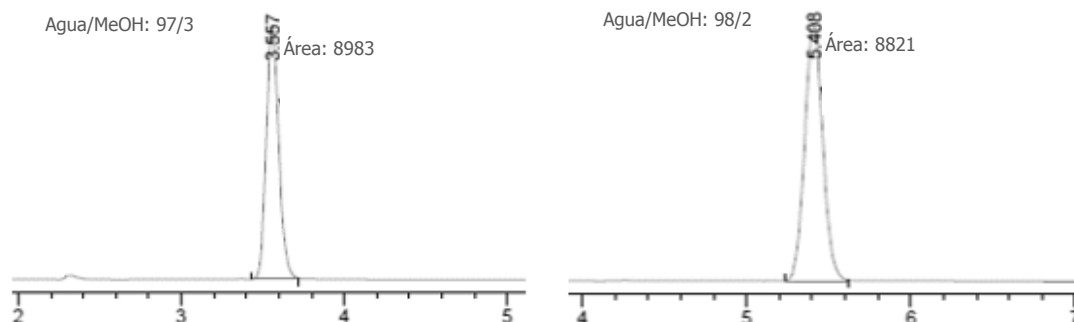


Figura 46. Robustez del método. Variaciones en la fase móvil

Fase móvil	AUC obtenida
w/m 98/2 v/v	8,98*10 ³
w/m 90/10 v/v	8,82*10 ³
%RSD	1,27

Para las dos situaciones analizadas el %RSD fue ≤ 3 , por lo que se puede considerar un método cromatográfico robusto ya que parece no verse afectado por pequeñas variaciones en los parámetros estudiados.

3. Estudio de estabilidad físico-química

Para cada una de las concentraciones analizadas en el estudio de estabilidad de carboplatino (200 y 20 $\mu\text{g/mL}$) diluido en G5% en bolsas de PP a temperatura ambiente realizado a $t=0$ horas, 3 horas, 6 horas y 24 horas, se analizó cada muestra por duplicado y se registró el AUC obtenido a cada tiempo de análisis. Se calculó la media de las AUC obtenidas para las 3 muestras de una misma concentración a cada uno de los tiempos de análisis y su desviación estándar. El rango de estabilidad (95-105%) se estableció respecto a la media de las AUC iniciales obtenidas a $t=0$ horas. De este modo se obtuvieron los siguientes resultados [Figura 47 y 48]:

Figura 47. Representación gráfica de las AUC medias respecto al rango de estabilidad para las soluciones de carboplatino a 200 $\mu\text{g/mL}$ en G5% en bolsas de PP almacenadas a temperatura ambiente a los distintos tiempos de análisis.

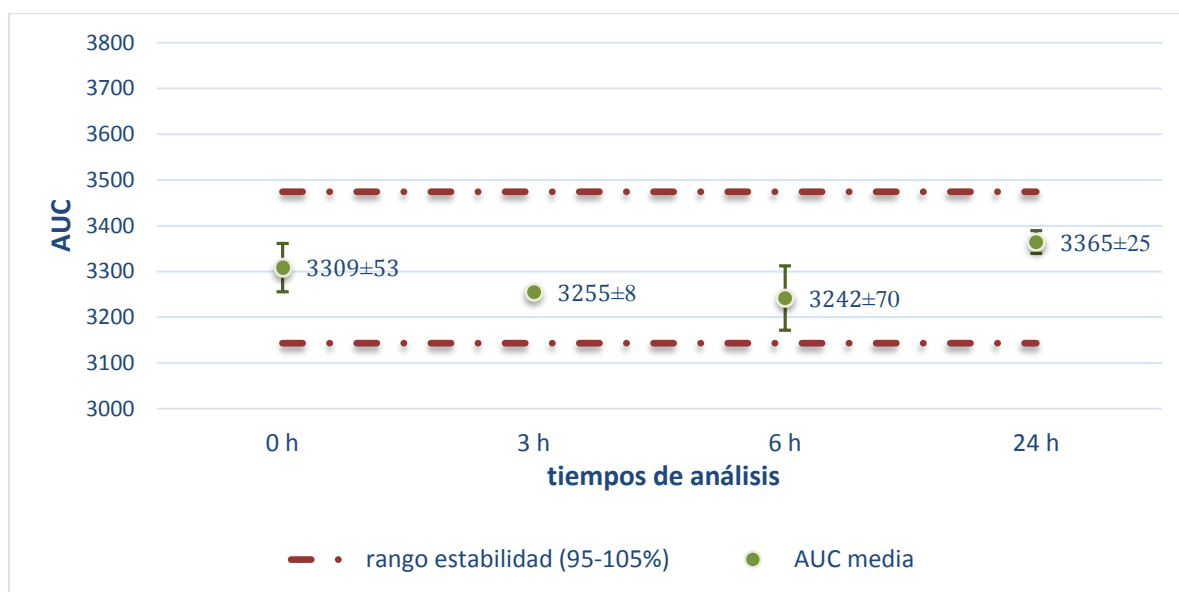
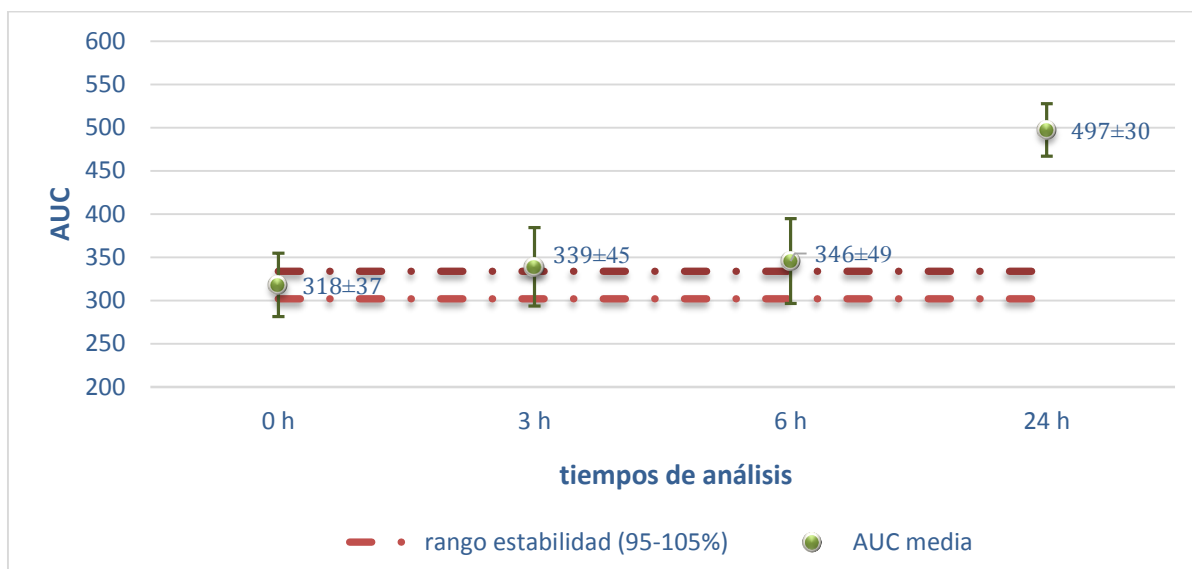


Figura 48. Representación gráfica de las AUC medias respecto al rango de estabilidad para las soluciones de carboplatino a 20 µg/mL en G5% en bolsas de PP almacenadas a temperatura ambiente a los distintos tiempos de análisis.



Estabilidad de la solución de carboplatino a 200 µg/mL:

La concentración recuperada de carboplatino se mantuvo dentro del rango 95-105% durante todo el tiempo de estudio. En los cromatogramas obtenidos a cada tiempo de análisis no se detectaron productos de degradación y se observa una superposición perfecta de los picos de carboplatino [Figura 49.] indicando su estabilidad química a largo de todo el periodo de estudio. En la inspección visual de las muestras no se observaron alteraciones macroscópicas considerando también su estabilidad física.

Estabilidad de la solución de carboplatino a 20 µg/mL:

La concentración recuperada de carboplatino fue mayor de 105% desde el primer análisis a t=3 horas. Durante el periodo de estudio se observó un aumento de AUC progresivo en cada tiempo de análisis. Sin embargo no se detectaron productos de degradación ni se observaron alteraciones macroscópicas en la inspección visual.

Al superponer los cromatogramas obtenidos a cada uno de los tiempos de análisis se observa que los picos no se superponen totalmente sino que existe un aumento progresivo de la altura de los mismos y en consonancia de las AUC obtenidas [Figura 50.]

Figura 49. Superposición de los cromatogramas obtenidos para la solución de carboplatino 200 $\mu\text{g/mL}$ en G5% a los tiempos de análisis $t=0$, $t=3$, $t=6$ y $t=24$ horas.

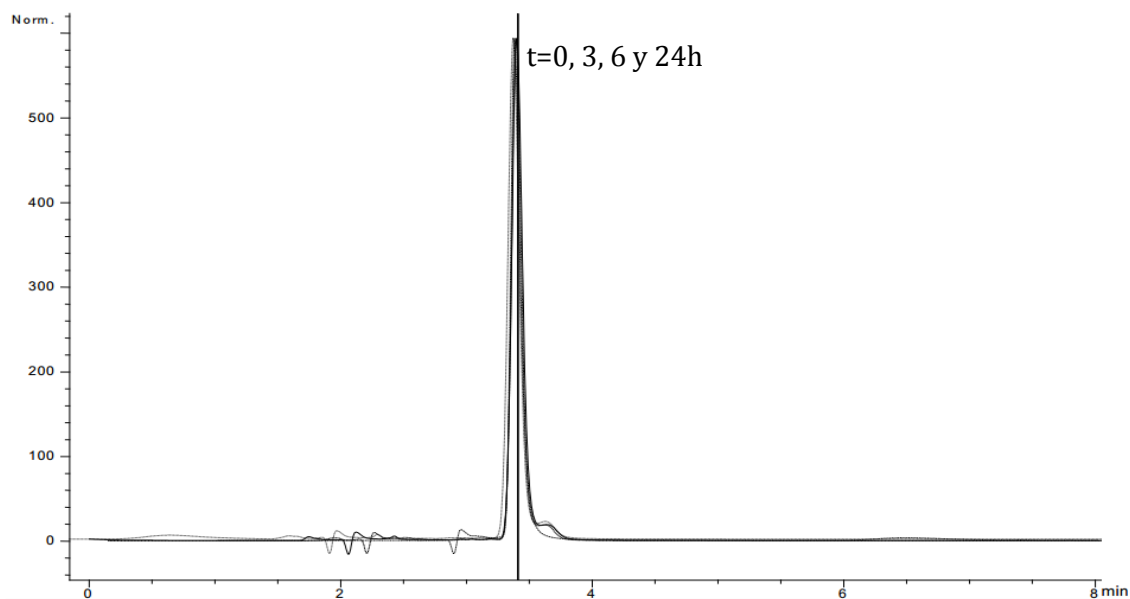
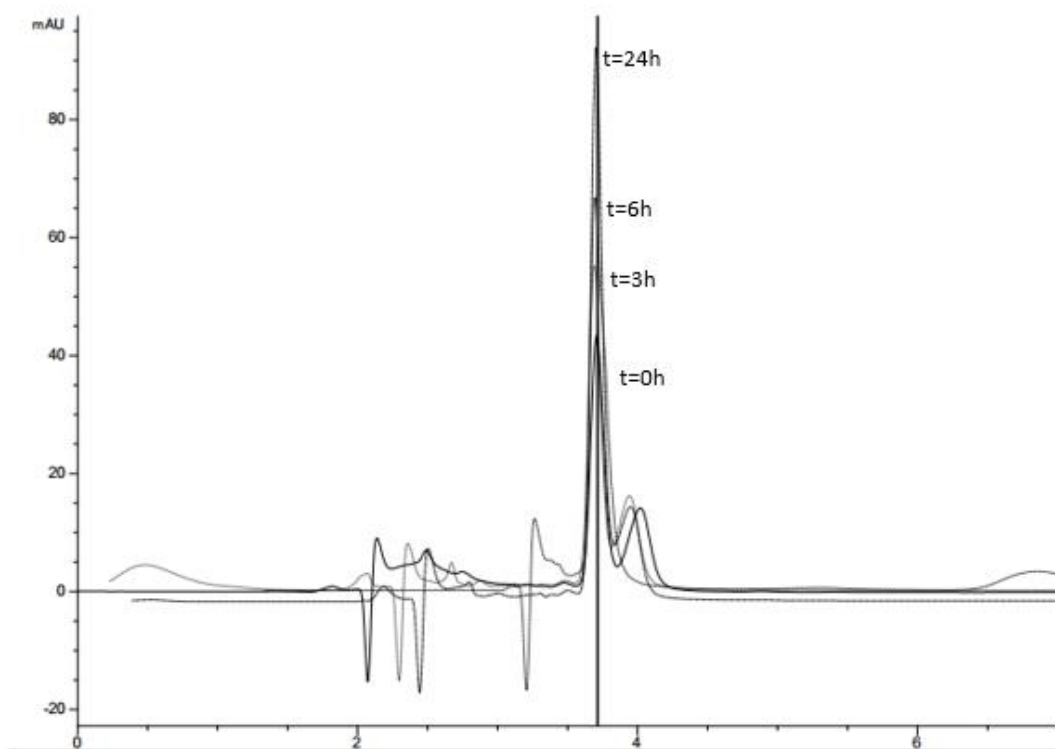
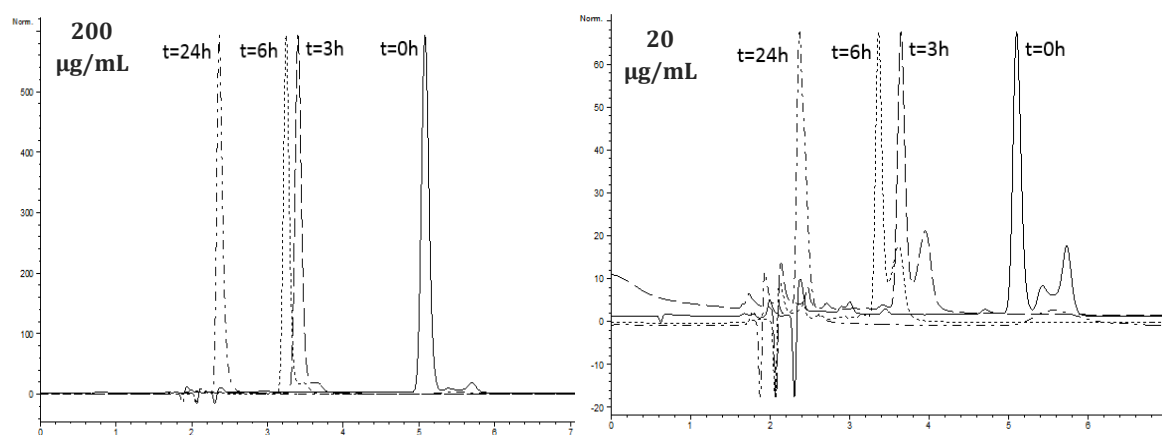


Figura 50. Superposición de los cromatogramas obtenidos para la solución de carboplatino 20 $\mu\text{g/mL}$ en G5% a los tiempos de análisis $t=0$, $t=3$, $t=6$ y $t=24$ horas.



Variaciones observadas en el t_R : Detectamos una disminución progresiva en el tiempo de retención a lo largo del periodo de estudio para todas las concentraciones estudiadas [Figura 51], incluso en la solución de referencia de 500 $\mu\text{g/mL}$. Sin embargo este fenómeno no fue observado durante la validación del método. Estas variaciones en los t_R en la determinación cromatográfica del carboplatino han sido previamente descritas por otros autores (106,120) y parecen no estar relacionadas con problemas en la estabilidad del producto. Sus posibles causas se comentan en el apartado Discusión.

Figura 51. Variaciones observadas en los tiempos de retención para las soluciones de carboplatino a 20 y 200 $\mu\text{g/mL}$ en G5% a los tiempos de análisis $t=0$, $t=3$, $t=6$ y $t=24$ horas.

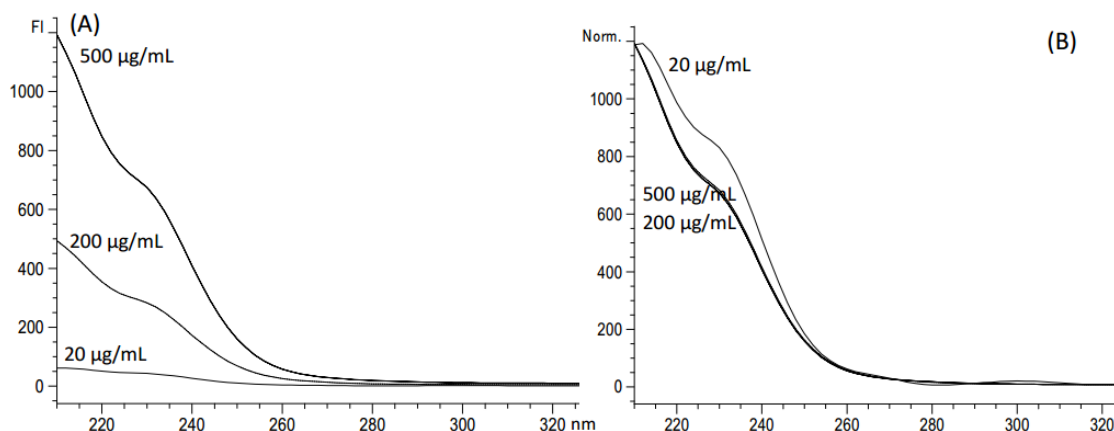


Análisis cualitativo, comparación de los espectros de absorción:

El espectro de carboplatino muestra un máximo de absorción en el rango UV a $\lambda=210$ nm y otra fuerte banda de absorción a $\lambda=230$ nm.

Al comparar los espectros obtenidos a $t=0$ horas para carboplatino 200 $\mu\text{g/mL}$ y 20 $\mu\text{g/mL}$ con el de referencia a 500 $\mu\text{g/mL}$, se observan ligeras diferencias en el espectro de carboplatino a 20 $\mu\text{g/mL}$. Al normalizar por absorbancia no se consigue una superposición perfecta del espectro de carboplatino 20 $\mu\text{g/mL}$ con el de la solución referencia, tal y como si ocurre entre los espectros de carboplatino 200 $\mu\text{g/mL}$ y 500 $\mu\text{g/mL}$ [Figura 52.].

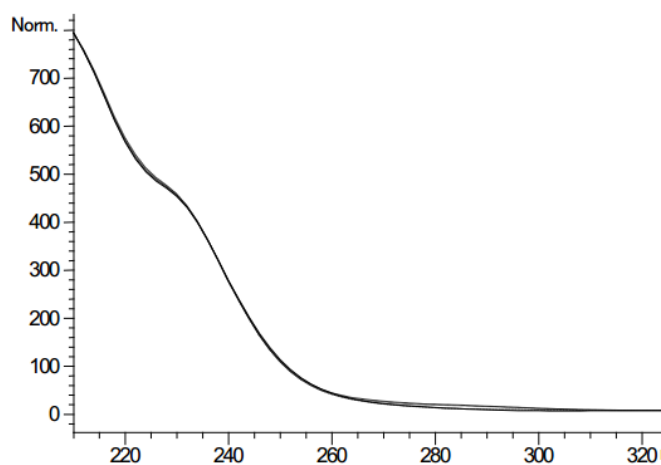
Figura 52. Superposición de los espectros de absorción para las soluciones de carboplatino de 200 µg/mL, 20 µg/mL y 500 µg/mL en G5% a t=0 horas.



Estabilidad de la solución de carboplatino a 200 µg/mL en base al espectro de absorción:

Al comparar los espectros de absorción de la solución de carboplatino a 200µg/mL a los tiempos de análisis (t=3 horas, t=6 horas y t=24 horas) tomando como referencia su mismo espectro a t=0 horas, no se identificó ninguna variación del mismo durante todo el periodo de estudio, observándose una superposición total de los espectros obtenidos a los distintos tiempos de análisis [Figura 53.]

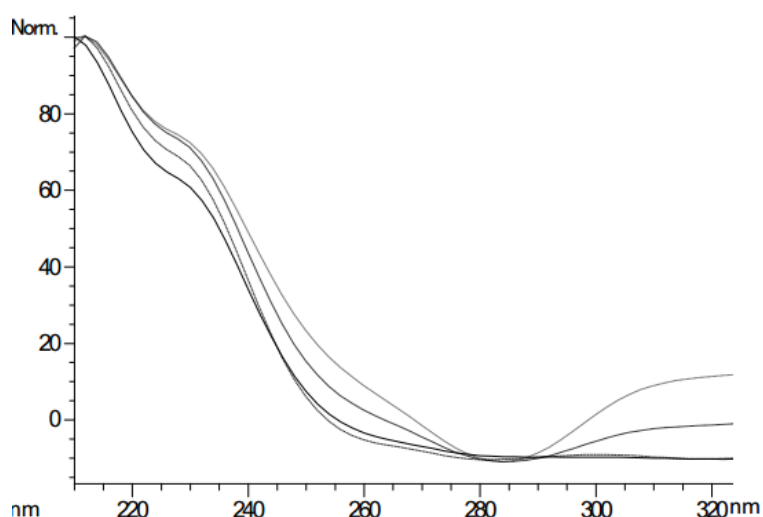
Figura 53. Superposición de los espectros de absorción obtenidos para la solución de carboplatino 200 µg/mL en G5% a los tiempos de análisis t=0, t=3, t=6 y t=24 horas



Estabilidad de la solución de carboplatino a 20 µg/mL en base al espectro de absorción:

Al comparar los espectros de absorción de la solución de carboplatino a 20 µg/mL a los tiempos de análisis (t=3 horas, t=6 horas y t=24 horas) tomando como referencia su mismo espectro a t=0 horas se observaron, tras la superposición de los mismos, ligeras diferencias en los espectros de absorción a los distintos tiempos de análisis [Figura 54.].

Figura 54. Superposición de los espectros de absorción obtenidos para la solución de carboplatino 20 µg/mL en G5% a los tiempos de análisis t=0, t=3, t=6 y t=24 horas



Como se discutirá posteriormente estos datos pueden indicar posibles cambios en la composición de la muestra de 20 µg/mL por posibles alteraciones moleculares que requieren para su identificación de otros métodos analíticos como HPLC con espectrómetro de masas que aumentaría además la precisión de los resultados.

Parte II: Análisis de la preparación de las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización en los Servicios de Farmacia de los hospitales españoles

1. Revisión bibliográfica de los distintos protocolos de desensibilización existentes.

A continuación se resumen las distintas características de los protocolos de desensibilización de carboplatino descritos en los estudios encontrados en la revisión bibliográfica [Tabla 20.]:

Tabla 20. Protocolos de desensibilización de carboplatino descritos en la literatura

<i>Ref.</i>	<i>Protocolo de desensibilización</i>	<i>Modo de administración</i>	<i>Nº pac (ciclos)</i>	<i>Nº pac (%) completan tratamiento</i>
<i>Altwerger G et al. 2017(44)</i>	4 soluciones de carboplatino: X/1000 en 30mL SF, X/100 en 50mL SF, X/10 en 100mL SF y X en 250mL SF.	2 primeras soluciones se infunden en 30 min cada una, la 3ª en 60 min y la última en 90 min. Duración:3,5 h	129 pacientes (788) 6,1 ciclos/pac (SD ± 4.55)	119 (92%)
<i>Castells et al. 2008(1)</i>	3 soluciones de carboplatino: X/100, X/10, y X mg diluidas en 250 mL G5%	12 pasos con un aumento progresivo de la velocidad de infusión. Duración: 6 h	212 ciclos	¿?
<i>Confino-Cohen et al. 2005(128)</i>	4 soluciones de carboplatino: X/1000, X/100, X/10 y X diluidas en 150 mL G5%.	Cada solución se infunde en 90min. Duración: 6 h	20 pacientes (81) 4,1 ciclos/pac (rango: 1-13)	19 (95%)
<i>Gastaminza et al. 2011(129)</i>	5 soluciones de carboplatino: X/10000, X/1000, X/100, X/10 y X.	4 primeras se administran en 15 min cada una y la 5ª en 60 min. Duración: 2 h	4 pacientes (14) 3,5 ciclos/pac (rango:1-9)	3 (80%)

<i>Hesterberg et al.</i> 2009(130)	3 soluciones de carboplatino: 0,01 mg/mL, 0,1mg/mL y 1 mg/mL 2 protocolos según resultado de las pruebas cutáneas.	Si test +: 10 pasos de 20min cada uno. Si test -: 8 pasos de 20 min cada uno.	38 pacientes (106)	37 (97%)
<i>Keat et al.</i> 2007(131)	4 soluciones de carboplatino: X/1000, X/100, X/10 y X.	3 primeras soluciones en 8 h cada una y la 4ª en 24h. Duración:2 días	12 pacientes (33)	12 (100%)
<i>Lee et al.</i> 2004 (132)	3 soluciones de carboplatino: X/100, X/10, y X mg diluidas en 250 mL G5%	12 pasos de 15 min, el último paso en 3h, aumentando la vel. de infusión. Duración:6 h	10 pacientes (35) 5 ciclos/pac (rango: 1-5)	10 (100%)
<i>Lee et al.</i> 2005(49)	3 soluciones de carboplatino: X/100, X/10, y X mg diluidas en 250 mL G5%	12 pasos de 15 min el último paso en 1h, aumentando la vel. de infusión. Duración:4 h	31 pacientes (127)	¿?
<i>Li et al.</i> 2014(45)	1 solución de carboplatino: Xmg en 500 mL SF	4 pasos, 50 mL/h durante 15min, si tolera 150 mL/h 15min, 300 mL/h 15min y finalmente 600mL/h hasta administrar dosis total. Duración: 1,5 h	18 pacientes (94) 2 ciclos/pac (rango 1-27)	17 (95%)
<i>O'Malley et al.</i> 2017(133)	Utiliza 3 protocolos: Protocolo corto: si RH de riesgo moderado-bajo. Una única solución de carboplatino: Xmg en 500mL. Protocolo standard: si RH de riesgo moderado-severo. Una única solución de carboplatino: Xmg en 500mL. Protocolo largo: si RH aguda durante protocolo standard. 3 soluciones de carboplatino: X/100, X/10 y X mg en 500mL.	Protocolo corto: 4 pasos durante 1,5 h Protocolo standard: 16 pasos durante 4,25 h Protocolo largo: 12 pasos durante 9 h.	¿?	¿?

<i>Takase et al.</i> 2015(134)	4 soluciones de carboplatino: X/1000, X/100, X/10 y X mg en 250 mL G5%.	4 pasos de 1h cada uno. Duración: 4 h	20 pacientes (83)	16 (80%)
<i>Rose et al.</i> 2003(135)	4 soluciones de carboplatino: X/1000, X/100, X/10 y X mg en 2L SF.	Las 3 primeras soluciones en 90min cada una y la 4ª hasta completar 12 h.	33 pacientes (215) 5 ciclos/pac (rango 1-52)	29 (88%)
<i>Vidal et al.</i> 2016(46)	1 solución de carboplatino: X mg se diluye en el volumen necesario de G5% para obtener una concentración 1mg/mL.	16 pasos. Cada 15min se aumenta la vel. de infusión excepto en los 2 últimos pasos cada 30min. Duración: 4,5h	8 (39)	¿?

Se han incluido 13 trabajos donde se describen las características de los protocolos de desensibilización de carboplatino.

La mayoría de los protocolos descritos en la literatura se basan en la preparación de varias soluciones de carboplatino. Los protocolos basados en 3 y 4 soluciones son los descritos con mayor frecuencia con concentraciones que alcanzan factores de dilución de 1/100, 1/1000, e incluso 1/10000 para el caso de los protocolos basados en 5 soluciones. Recientemente han empezado a aparecer protocolos basados en una única dilución. Al menos 3 de todos los protocolos descritos utilizan SF para la preparación de las soluciones de carboplatino.

Según la duración total de administración del tratamiento podemos clasificar los distintos protocolos de tratamiento descritos en:

- 7 cortos (duran menos de 6 horas):
- 4 de duración media (si duran entre 6 y 12 horas)
- 1 largo (si duran más de 12 horas).

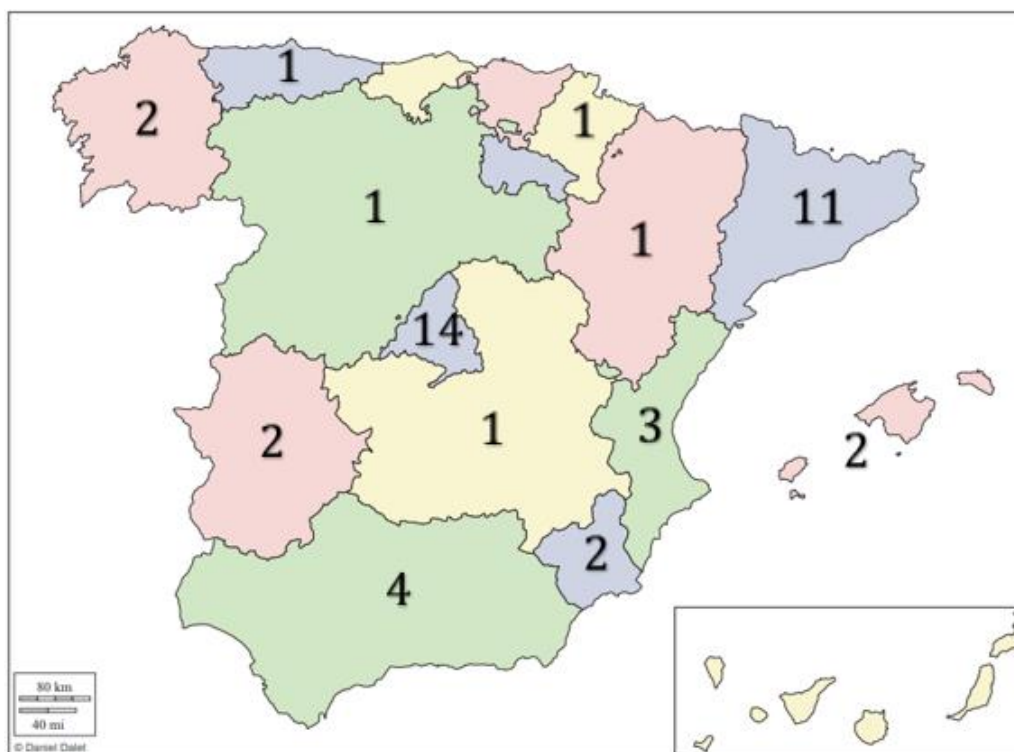
Se puede observar que independientemente del protocolo utilizado, en todos los casos más del 80% de los pacientes consiguieron completar el tratamiento con carboplatino, lo que demuestra que los protocolos de desensibilización son eficaces y seguros.

2. Realización de una encuesta sobre la preparación de los protocolos de desensibilización a carboplatino utilizados en España.

Alrededor de 270 hospitales cuentan con SFH en España. De los cuales un 85% realizan la preparación y dispensación de los tratamientos para los pacientes ambulatorios y un 50% disponen de un farmacéutico, al menos media jornada en las Unidades Clínicas de Oncología (136).

La muestra obtenida para la realización del estudio incluye un total de 49 respuestas de distintos servicios de farmacia hospitalaria distribuidos por la geografía española de la siguiente manera [Figura 55.]:

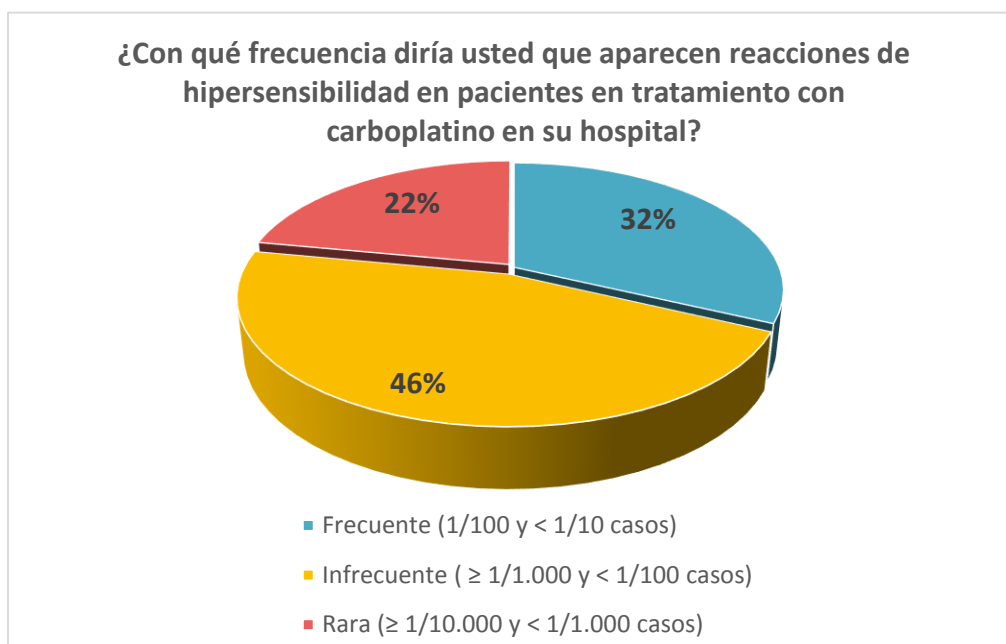
Figura 55. *Distribución geográfica por CCAA de respuesta a la encuesta*



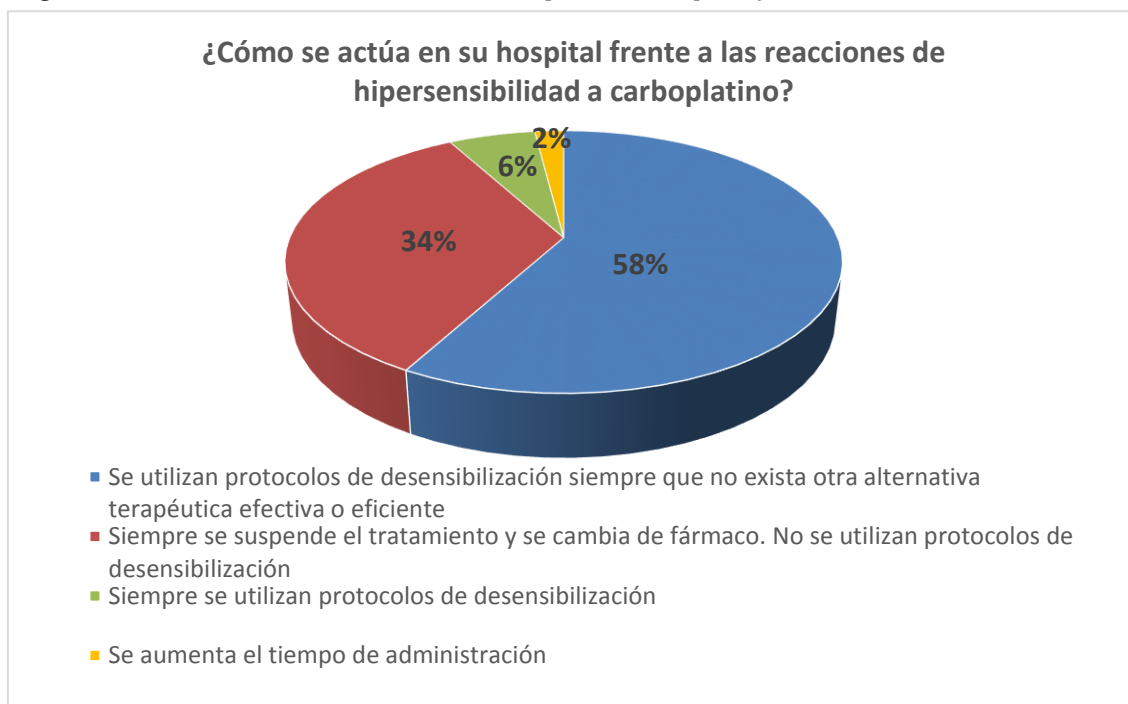
Se obtuvo un mayor número de respuestas de la Comunidad de Madrid y de Cataluña, consiguiendo representación de casi todas las Comunidades Autónomas, excepto del País Vasco, La Rioja, Cantabria y Canarias. En 4 casos no pudimos identificar a que Comunidad Autónoma correspondían.

El 31,3% de los participantes consideraban que la aparición de RH a carboplatino en su hospital era frecuente ($1/100$ y $< 1/10$ casos), mientras que el resto consideraban que eran infrecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ casos) con un 45,8 % o raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ casos) con un 22,9% [Figura 56].

Figura 56. Percepción de la frecuencia de aparición de RH a carboplatino por hospitales



Respecto al manejo de las RH a carboplatino un 36% de los participantes no utilizan protocolos de desensibilización, sino que el 34% cambian siempre a otro fármaco suspendiendo el tratamiento con carboplatino y el 2% mantiene el carboplatino utilizando premedicación y alargando el tiempo de administración siempre que sea posible. Sin embargo, un 7% de los participantes afirma utilizar siempre protocolos de desensibilización ante una RH a carboplatino y en 58% de los casos se utilizan protocolos de desensibilización cuando no existe alternativa terapéutica efectiva o eficiente [Figura 57].

Figura 57. *Actuación en los distintos hospitales de España frente a las RH*

Entre los 32 hospitales que preparan protocolos de desensibilización se detectaron un total de 6 protocolos diferentes de desensibilización a carboplatino [Tabla 21.]. El PDC más utilizado entre los hospitales que respondieron es el basado en 3 soluciones de carboplatino (1/100, 1/10 y 1/1) en 12 pasos en los que se va aumentando la velocidad de infusión y la concentración de carboplatino, de forma que se administra la dosis total en 5,8 h.

Tabla 21. *Protocolos de desensibilización utilizados en los hospitales españoles*

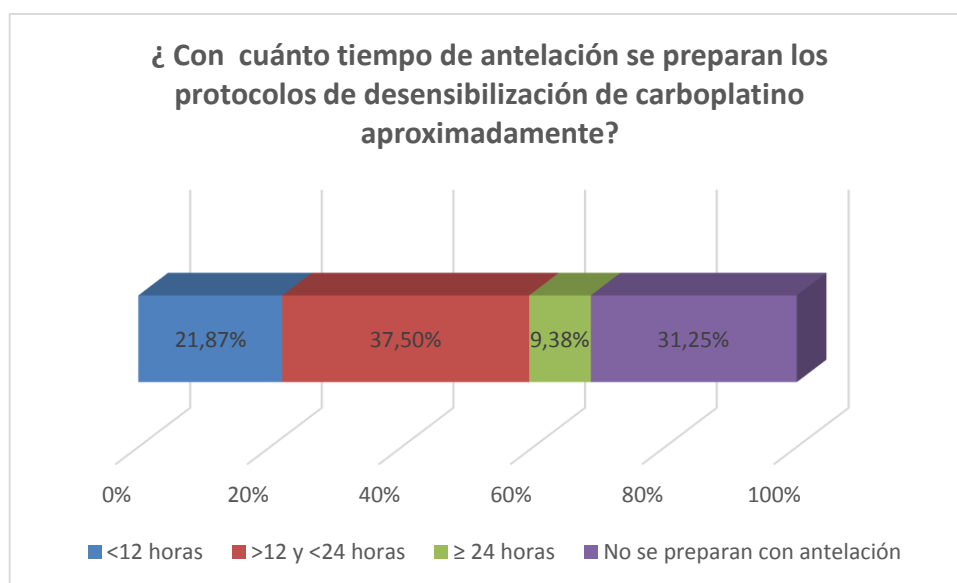
Protocolo de desensibilización utilizado	Frecuencia% (n)
5 soluciones de carboplatino (1/10000, 1/1000, 1/100, 1/10 y 1/1) cada solución se administra en 30 min excepto la última en 1h, de forma que se administra la dosis total en 2 h,	3,12% (1)
4 soluciones de carboplatino (1/1000, 1/100, 1/10 y 1/1) cada solución se administra en 1 h, de forma que se administra la dosis total en 4 h, (Protocolo 4 steps- 4 h)	15,63% (5)
3 soluciones de carboplatino (1/100, 1/10 y 1/1) en 12 pasos en los que se va aumentando la velocidad de infusión y la concentración de carboplatino, de forma que se administra la dosis total en 5,8 h,	62,5% (20)
3 soluciones de carboplatino (1/1, 1/20, 1/200) en 12 pasos en los que se va aumentando la velocidad de infusión y la concentración de carboplatino, de forma que se administra la dosis total en 3horas 45min	3,12% (1)
2 soluciones de carboplatino (1/50 y 1/1) la 1ª se administra en 3horas, y la 2ª en 4horas	6,25% (2)
1 única solución de carboplatino a 1 mg/mL aumentando la velocidad de infusión para administrar en 4,30horas	9,38% (3)

En todos los hospitales en los que se utilizan protocolos de desensibilización, las soluciones de carboplatino se preparan en la UCM de los SFH y las diluciones siempre se hacen de forma individualizada en función de la dosis que le corresponde a cada paciente. Mientras que para los protocolos basados en varias soluciones de carboplatino, lo que se modifica es la concentración de las soluciones en función del peso del paciente, en aquellos protocolos en los que se utiliza una única solución lo que varía es el volumen de solvente utilizado para conseguir una concentración de 1mg/mL.

En general, la administración de los tratamientos intravenosos de los pacientes ambulatorios en el HDO se realiza en unos horarios específicos del día durante la jornada laboral y los SFH deben organizar su actividad asistencial en consonancia para evitar esperas innecesarias a los pacientes. El gran volumen de trabajo de las UCM puede requerir la preparación anticipada de los tratamientos.

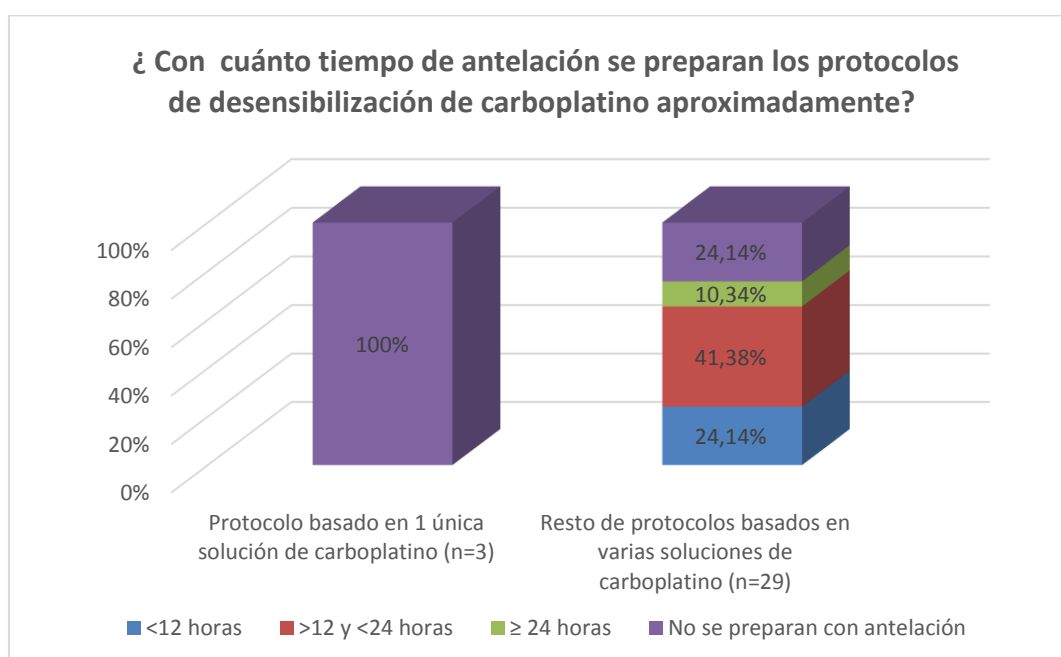
En este sentido, se observó que en el 46,88% de los Servicios de Farmacia que respondieron la encuesta los protocolos de desensibilización se preparaban con más de 12 horas de antelación a la administración. Mientras que el resto, lo hace con menos de 12 horas, siendo un 31,25% los que lo preparan inmediatamente antes de su administración [Figura 58.].

Figura 58. *Tiempo de antelación con el que se preparan las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desnsibilización*

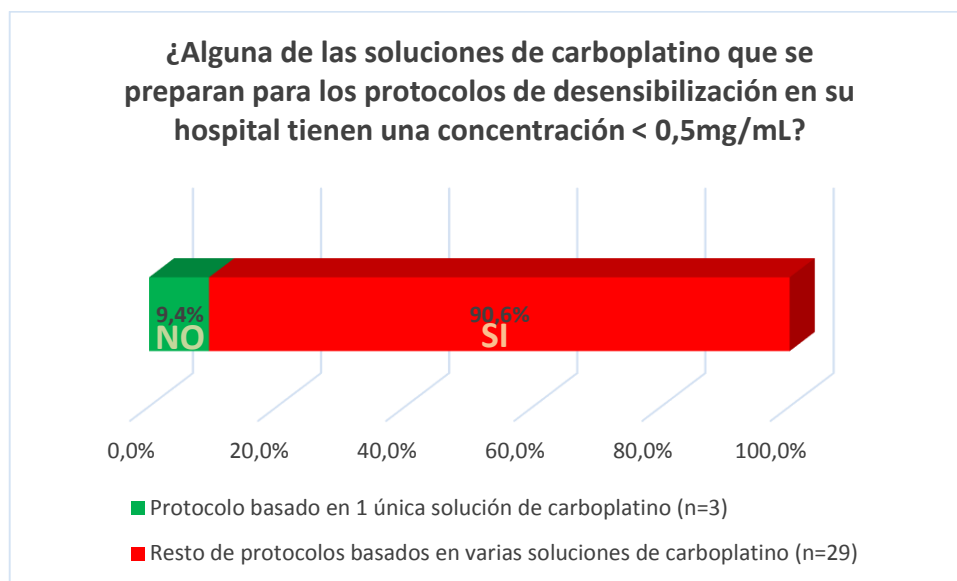


Por su parte, el análisis por tipo de protocolo administrado, muestra variabilidad en cuanto a la antelación en la preparación de los protocolos de desensibilización basados en varias soluciones de carboplatino. En casi la mitad de los SFH (47,9%) estos protocolos se preparan con más de 12 horas de antelación a la administración. Sin embargo, en el 100% de los casos en los que los protocolos se basan en una única solución, la preparación se realiza inmediatamente antes de su administración [Figura 59].

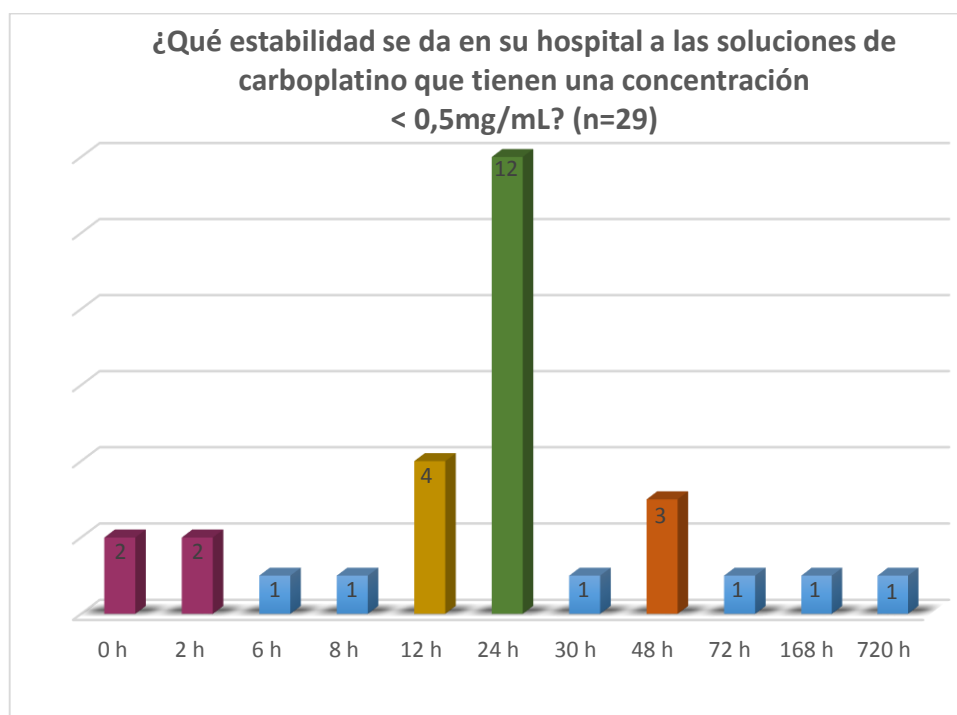
Figura 59. *Tiempo de antelación con el que se preparan las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización según el tipo de protocolo utilizado*



Al analizar los distintos protocolos de desensibilización a carboplatino utilizados en cada uno de los hospitales, se observa que en todos los protocolos basados en varias soluciones de carboplatino (90,6% de los casos), alguna de las soluciones tiene una concentración inferior a 0,5 mg/mL [Figura 60].

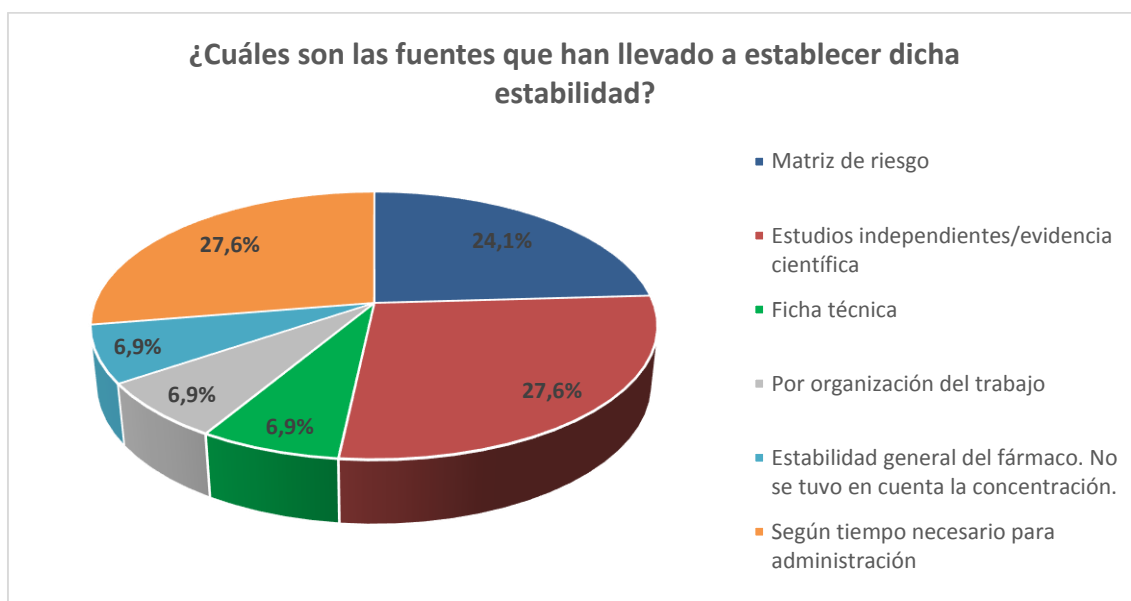
Figura 60. *Concentración de las soluciones utilizadas en los PDC*

El periodo de validez que se establece para las soluciones de carboplatino con una concentración < 0,5 mg/mL varía también entre los hospitales. Un 79,3% da una estabilidad mayor o igual a 12 horas pero la mayoría (41,4%) establece 24 horas. En el otro extremo encontramos a los que recomiendan una administración inmediata (13,8%) [Figura 61.].

Figura 61. *Periodo de validez establecido para las soluciones de carboplatino con concentración < 0,5mg/mL*

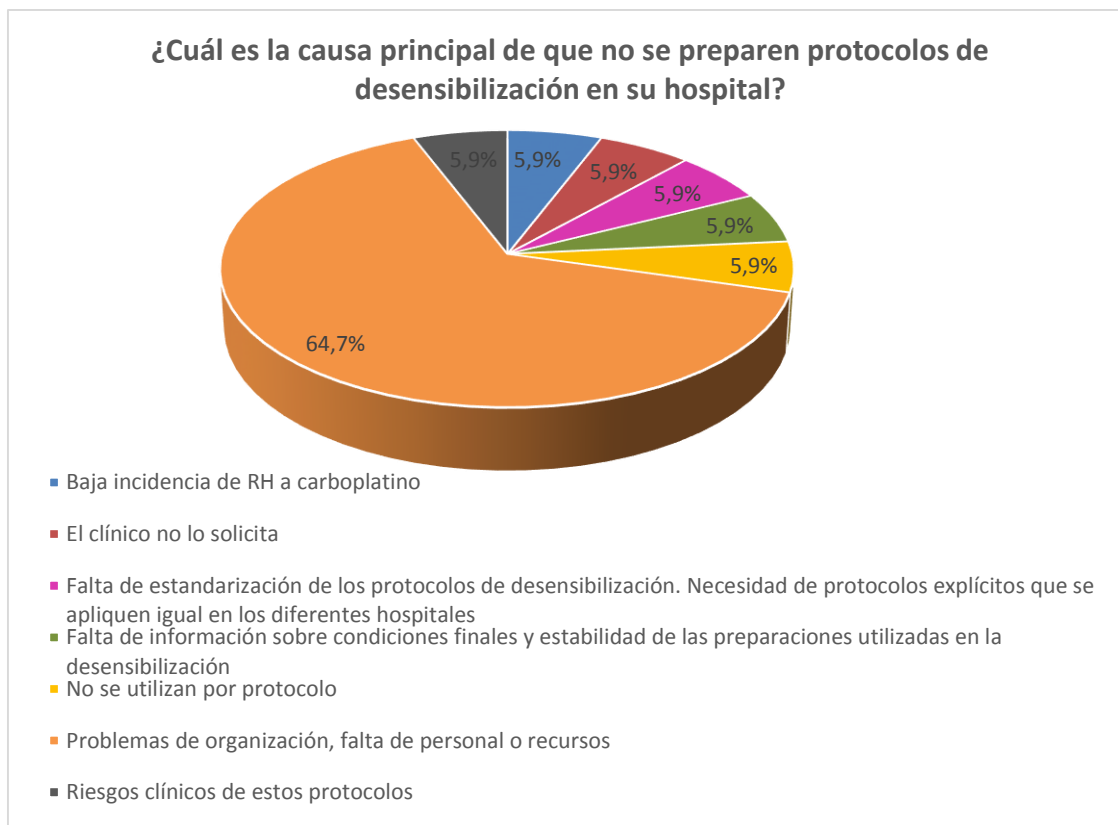
También obtuvimos una gran variabilidad en las respuestas a la hora de definir la fuente de información utilizada para establecer el periodo de validez de estas soluciones [Figura 62.]. Un 27,6% establecían el periodo de validez en el tiempo necesario para llevar a cabo la administración, algunos de estos indicaron el problema con la falta de información sobre la estabilidad de carboplatino a las concentraciones utilizadas. Un 6,9% utilizaban la estabilidad general del fármaco; en este grupo también tendríamos que incluir aquellos que refieren basarse en la ficha técnica (6,9%). Un 24,1% habían aplicado la matriz de riesgo para determinar el periodo de validez. Un 27,6% habían utilizado estudios independientes de estabilidad u otra evidencia científica, entre lo que se referenció la base de datos Stabilis como principal fuente. Por último, otro 6,9% establecían el periodo de validez necesario en base a los requerimientos organizativos del Servicio.

Figura 62. Fuentes para establecer la estabilidad de las soluciones de carboplatino con concentración <0,5mg/mL



En los hospitales en los que no se preparan protocolos de desensibilización de carboplatino el principal motivo parece ser los problemas organizativos por falta de recursos materiales y de personal (58,8%) seguido de la falta estandarización de los protocolos y de información sobre la estabilidad de las preparaciones (11,8%) [Figura 63.].

Figura 63. *Motivos para no preparar protocolos de desensibilización a carboplatino*



Parte III: Impacto económico

1. Comparación del coste de la desensibilización frente a las alternativas terapéuticas a dosis habituales.

El coste total del tratamiento con trabectedina + DLP asciende a **47.604,7 €** calculado para una SLP de 9,2. Si se considera la misma duración de tratamiento para una media de 6 ciclos, la alternativa terapéutica de trabectedina+ DLP supone un incremento en el coste de 18.000±2.000 € (82%) frente a las opciones de desensibilización basadas en los dobletes de platino, además la SLP referida en los ensayos clínicos es menor considerándose una opción menos eficiente.

En la tabla se detalla el coste total por ciclo de todas las terapias, desglosando el coste farmacológico y los costes directos asociados a la elaboración y administración [Tabla 22.].

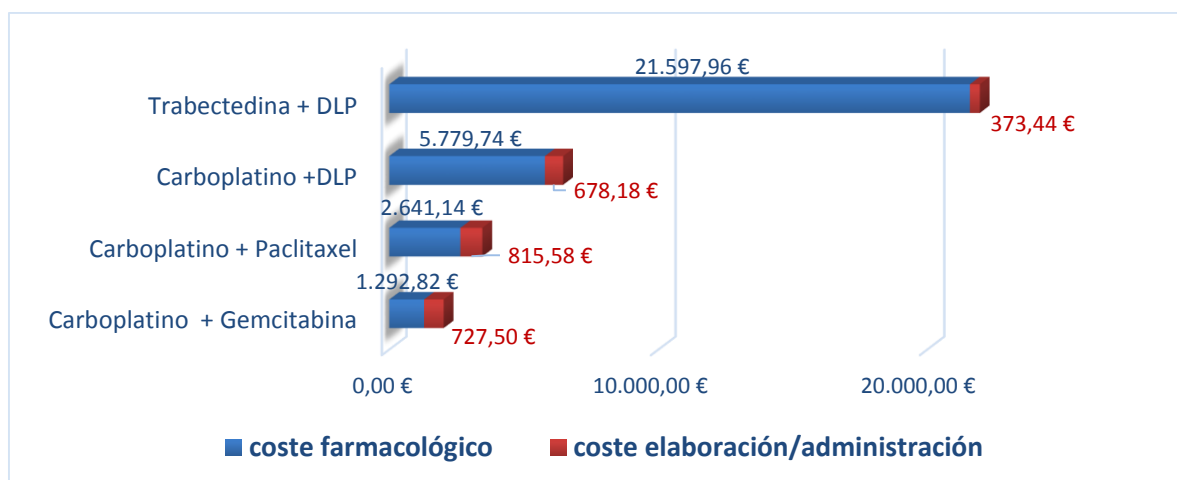
La desensibilización se asoció a un mayor coste no farmacológico. Sin embargo, el concepto con mayor contribución al coste total fue el coste farmacológico [Figura 64.].

Entre las opciones basadas en dobletes con carboplatino. El tratamiento con carboplatino+gemcitabina se asoció a un mayor ahorro considerando el precio a PVL. Sin embargo, si se tiene en cuenta la SLP, la opción más eficiente (coste/efectiva) podría considerarse el doblete basado en carboplatino+paclitaxel.

Tabla 22. Resultados obtenidos para la comparación de costes de las diferentes combinaciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer de ovario.

Tratamiento	Carboplatino + Gemcitabina	Carboplatino + Paclitaxel	Carboplatino +DLP	Trabectedina + DLP*
Pauta posológica	Carboplatino: AUC= 5 día 1 Gemcitabina: 1000 mg/m ² día 1y8 c/21 días	Carboplatino: AUC=5 día 1 Paclitaxel: 175 mg/m ² día 1 c/21 días	Carboplatino: AUC=5 día 1 DLP: 30 mg/m ² día 1 c/28 días	Trabectedina: 1.1 mg/m ² día1 DLP: 30 mg/m ² día 1 c/21 días
Costes farmacológicos	215,47€	440,19€	963,29€	3.599,66€
Dilución	3 soluciones de carboplatino en 250mL G5% PP 2 solución de gemcitabina en 250mL SF PP	3 soluciones de carboplatino en 250mL G5% PP 1 solución de gemcitabina en 500mL SF PP	3 soluciones de carboplatino en 250mL G5% PP 1 solución de DLP en 500mL G5% PP	1 solución de trabectedina en 1000mL SF PP 1 solución de DLP en 500mL G5% PP
Costes de elaboración	41,1€	32,88€	32,88€	16,44€
Duración de la infusión	Carboplatino: 6h Gemcitabina:30min	Carboplatino: 6h Paclitaxel:3h	Carboplatino: 6h DLP:1h	Trabectedina:3h DLP:1h
Costes de administración	80,15 €	103,05€	80,15 €	45,8 €
Coste / ciclo	336,72 €	576,12 €	1.076,32 €	3.661,9 €
nº ciclos/SPL	12	17	12	13
Coste / SLP	4.040,64 €	9.794,04 €	12.915,84 €	47.604,7 €
ΔCoste/ciclo respecto a alternativa	-3.325,18 €	-3.085,78 €	-2.585,58 €	-
ΔCoste para una media de 6 ciclos	-19.951,08 €	-18.514,68 €	-15.513,48 €	-

Figura 64. Coste total de las distintas combinaciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer de ovario para una media de 6 ciclos de tratamiento.



DISCUSIÓN

Determinación cromatográfica de carboplatino

Desde mediados de los ochenta hasta la actualidad se han estudiado numerosos métodos cromatográficos para la determinación del carboplatino en distintos vehículos y muestras biológicas, tal como se muestra en nuestra revisión bibliográfica. Los primeros métodos de determinación por HPLC utilizaban cromatografía en fase estacionaria normal basándose en la naturaleza polar del carboplatino, sin embargo posteriormente se fueron desarrollando métodos cromatográficos en fase reversa que permitían reducir la cantidad de solventes orgánicos necesarios y presentaban una mayor sensibilidad. Sin embargo, el carboplatino no es lo suficientemente hidrofóbico y suele presentar un k' reducido en la mayoría de las fases estacionarias de fase reversa y no tiene una buena distribución en los solventes inmiscibles en agua. Esto, junto a la gran variedad de métodos cromatográficos desarrollados, evidencia la complejidad y dificultad de la determinación cromatográfica del carboplatino (126), especialmente en el caso de la determinación en muestras biológicas, plasma u orina, ya que estas muestras contienen componentes polares que interfieren en la región de absorción del carboplatino. Por ello, normalmente se deben acoplar a la separación por HPLC, técnicas de detección más selectivas como espectrometría de masas(112), polarografía de pulso diferencial en línea(109) o espectroscopía de absorción atómica(122).

El método cromatográfico que hemos desarrollado fue validado, demostrando ser específico, sensible, lineal, preciso y exacto, y por tanto adecuado para la determinación de carboplatino en solución G5%. Aunque la resolución de los picos fue satisfactoria, durante el estudio de estabilidad encontramos una reducción progresiva en el t_R , que no se observó durante la validación del método y que pudo interferir en una determinación precisa de los compuestos presentes en la muestra.

Esta dificultad en la reproducibilidad de los t_R ha sido previamente descrita por *Schnurr et al.*(120) y *Cheung et al.*(106). Ambos utilizaban métodos cromatográficos diferentes entre ellos y con respecto a nuestro estudio. Según *Schnurr et al.* este fenómeno puede estar relacionado con cambios en la alineación de las cadenas enlazadas que forman la fase estacionaria y que conducen a cambios en las interacciones con el carboplatino; en su estudio, bajo las mismas condiciones cromatográficas, los t_R obtenidos eran menores cuando utilizaba una columna que había estado almacenada con agua/MeOH 50/50 (v/v) que cuando utilizaba una columna nueva que había estado almacenada en ACN/agua 70/30 (v/v) donde las interacciones con carboplatino parecían ser más fuertes obteniendo t_R más prolongados.

En nuestro caso, las variaciones en los t_R se observaron también para la solución referencia de carboplatino de 500 $\mu\text{g/mL}$ por lo que no parece estar relacionado con la presencia de nuevos productos, reacciones del carboplatino o problemas de estabilidad. Los t_R disminuían con el tiempo de transcurso del estudio, por lo que parece que este fenómeno podría estar relacionado con cambios no controlables en la fase estacionaria que generarían una pérdida en la retención del producto por la columna a lo largo del tiempo bajo las condiciones cromatográficas seleccionadas (fase móvil compuesta por agua y MeOH). Aunque durante la fase de validación, el método resultó ser adecuado para la determinación del carboplatino y por tanto para llevar a cabo el estudio de estabilidad, sería conveniente analizar en profundidad la aparición de estas posibles interacciones de la fase estacionaria con el analito en función de la composición de la fase móvil para poder optimizar las condiciones cromatográficas y asegurar la estabilidad del t_R , evitando así, posibles factores de confusión.

Aunque la estabilidad del carboplatino ha sido estudiada en numerosas ocasiones (84), la concentración mínima de carboplatino para la que existen datos de estabilidad en la actualidad es 500 $\mu\text{g/mL}$. Las concentraciones de carboplatino en las soluciones utilizadas en los protocolos de desensibilización suelen encontrarse por debajo de este límite y no hay información que avale que las condiciones de dichas soluciones sean adecuadas. Estas soluciones, al igual que el resto de

preparaciones que contienen productos citotóxicos se elaboran en las UCM de los SFH de los hospitales en cabinas de flujo laminar vertical clase IIB siempre bajo la supervisión de un farmacéutico, que es el último responsable de las condiciones finales del preparado para su administración al paciente. Por este motivo, aunque existe evidencia demostrada de la utilidad, eficacia y seguridad de estas preparaciones, a nivel técnico resulta importante conocer el periodo de validez de estas soluciones.

Estabilidad de las soluciones de carboplatino a 200 y 20 µg / mL

En este contexto, en nuestro estudio hemos demostrado que las soluciones de carboplatino con una concentración mínima de 200 µg / mL en bolsas de PP de G5% son estables durante al menos 24 horas a temperatura ambiente y protegidas de la luz, siempre asumiendo la utilización de técnicas asépticas validadas que minimicen el riesgo de contaminación microbiológica. Establecer un periodo de validez de 24 horas generalmente es suficiente en la práctica asistencial diaria para optimizar la carga de trabajo de las UCM que se concentra en una franja horaria limitada, por lo que disponer de estos datos de estabilidad puede tener un gran impacto positivo tanto en aspectos asistenciales: en el paciente (reduciendo el tiempo de espera), en el SFH (reduciendo la carga asistencial en horas punta y asegurando las condiciones de la preparación), en el personal de enfermería (mejora la disponibilidad de los tratamientos), como en aspectos económicos (141).

Sin embargo, no hemos podido demostrar la estabilidad de la solución de carboplatino a 20 µg/mL en bolsas de PP de G5% a temperatura ambiente y protegidas de la luz.

En nuestro estudio se observa un aumento progresivo para cada tiempo de análisis en las AUC de los picos. Aunque la concentración estudiada era aproximadamente 10 veces superior al LC y la resolución de los picos fue satisfactoria en las primeras determinaciones a $t = 0$ h, con los cambios sucesivos en el t_R se pudieron producir

interferencias del resto de picos observados en el blanco (G5% y FM) con el pico de carboplatino. El impacto de estas interferencias son más significativas en el caso de las concentraciones más bajas de carboplatino, pudiendo actuar como un posible factor de confusión. Sin embargo, la solución de carboplatino de 20 µg/mL también mostró variaciones en el espectro de absorción.

Di Pasqua et al. (142) demostró a partir de las variaciones de los espectros de absorción UV-Vis que el carboplatino reaccionaba con el ion carbonato produciendo la apertura del anillo y que la naturaleza de los productos dependía del pH del medio. Así a pH básicos los productos de degradación formados daban lugar a una banda negativa a 239 nm, mientras que a pH entre 6,7-7,5 se producía una banda de absorción a 215-225 nm.

En nuestro estudio, para la solución de carboplatino a 20 µg/mL, en el espectro de absorción se observó un crecimiento y ensanchamiento progresivo con el tiempo de análisis del pico de absorción a 230 nm con una disminución concomitante de la pendiente. Además, se observa la aparición de una meseta de absorción cada vez más significativa que se extiende de los 300 nm en adelante (Figura 54). Estas variaciones pueden indicar posibles cambios en la composición de la muestra.

Los resultados obtenidos, concuerdan con la evidencia de que la estabilidad en solución acuosa del carboplatino es concentración dependiente (79). Al reducir la concentración de carboplatino (especialmente a concentraciones entre 40 µg/mL – 5 µg/mL), la hidrólisis es mayor puesto que el equilibrio monómero-dímero del carboplatino en solución acuosa se desplaza a favor de las formas monoméricas volviéndose más vulnerables al ataque nucleofílico del agua, y por lo tanto, comprometiendo su estabilidad.

Con los resultados obtenidos, no podemos asegurar la estabilidad de las soluciones de carboplatino a concentraciones por debajo de 200 µg/mL en bolsas de PP de G5%. Esto supone que para las soluciones de carboplatino utilizadas en los protocolos de desensibilización que se encuentren por debajo de dicha concentración no se conocen las condiciones finales y no se puede por el momento establecer un periodo de validez basado en la evidencia.

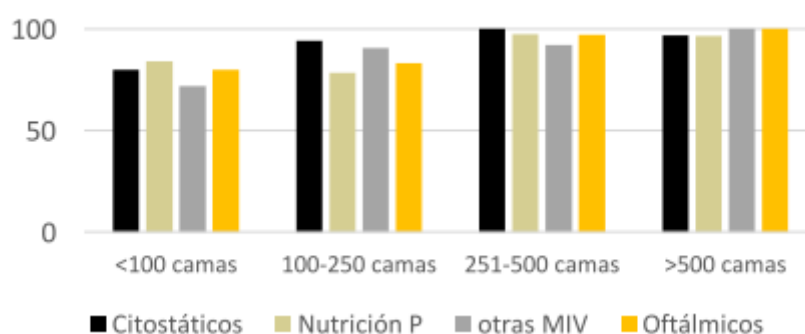
El protocolo de desensibilización descrito por *Castells et al.* (42), basado en 3 soluciones que se administran en 12 etapas fue probado previamente con antibióticos y posteriormente con fármacos citostáticos. Se creó como un protocolo estándar que puede ser aplicable a cualquier medicamento. En el caso del carboplatino, este protocolo es ampliamente utilizado a nivel internacional y existe una fuerte evidencia sobre su seguridad y eficacia en el tratamiento de las RH, sin haberse detectado efectos negativos no atribuibles al propio fármaco para los pacientes.

Nos podemos llegar a plantear que a concentraciones tan bajas de carboplatino, aunque la degradación puede ser mayor, la posible presencia de productos de degradación es tan mínima que no produce efectos significativos en los pacientes. Sin embargo, desde el punto de vista farmacéutico, no se puede proponer un periodo de validez para estas soluciones. La preparación extemporánea (inmediatamente antes de su administración) sería la opción más conveniente, siempre teniendo en cuenta que los tiempos de administración de estas soluciones suelen ser elevados, de al menos 1 hora, ya que requieren de una administración lenta para inducir un estado de tolerancia temporal al fármaco antigénico mediante la saturación de los receptores de IgE y así evitar la aparición de RH(33).

Preparación de los protocolos de desensibilización

El HDO es un dispositivo asistencial hospitalario que ofrece en régimen ambulatorio procedimientos terapéuticos sin necesidad de que el paciente ingrese en el hospital. Entre sus actividades, la administración de tratamientos quimioterápicos intravenosos supone un importante volumen de trabajo. Estos tratamientos sólo pueden ser prescritos por especialistas adscritos al centro hospitalario y dispensados listos para su administración exclusivamente por los SFH. Aunque la preparación de citostáticos constituye actualmente la principal carga de trabajo de las UCM, la lista de pacientes ambulantes atendidos con otras patologías distintas que requieren de la preparación individualizada de su tratamiento por los SFH es cada vez mayor. Según el informe elaborado por la SEFH sobre la Situación de los SFH en 2015, tres de cada cuatro preparan medicamentos estériles con la siguiente distribución según el número de camas del hospital (136) [Figura 65.]:

Figura 65. *Preparación de medicamentos estériles por tipo y número de camas del hospital*



Fuente: Situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. SEFH. 2015.

La preparación de los tratamientos es un punto crítico en la prolongación de los tiempos de espera de los pacientes que se han identificado en numerosas ocasiones como una fuente principal de insatisfacción general entre los pacientes (137), especialmente en los paciente oncológicos (138,139), y una fuente de frustración en el personal de enfermería que se encarga de administrar los tratamientos.

La capacidad de las UCM es limitada, ya que se trata generalmente de áreas pequeñas, con espacios reducidos y personal cualificado. Además, para garantizar la calidad de las preparaciones, y por tanto la seguridad de los pacientes, todas estas preparaciones requieren la validación previa de las órdenes médicas por parte del farmacéutico, la elaboración de acuerdo con técnicas y procedimientos normalizados de trabajo, y el registro/control de las mismas. Con todos estos requisitos, para poder cubrir la necesidad de esta gran cantidad y variedad de preparaciones en el HDO en tiempos programados por los horarios de atención al paciente y así evitar esperas innecesarias a los mismos, ha sido necesaria una adaptación del trabajo en las UCM a través de la planificación, la organización, la coordinación entre los distintos profesionales, e incluso la automatización (140). En muchos hospitales se trabaja con agendas de citas programadas y aunque pueden surgir tratamientos nuevos, y en los casos más críticos se debe esperar a confirmar que el paciente se encuentra en un estado adecuado para administrar el tratamiento, de este modo, se puede permitir la preparación anticipada de los tratamientos que sean posibles, optimizando la carga asistencial de las UCM, especialmente aquellos tratamientos más complejos que requieren un mayor tiempo de preparación, por supuesto siempre que las condiciones finales de las preparaciones lo permita.

Los PDC basados en varias soluciones son preparaciones complejas que requieren varias diluciones y demandan mayores tiempos de preparación. Partiendo de que ya sólo su administración supone un largo tiempo de estancia de los pacientes en el hospital, la preparación anticipada es una práctica habitual y en muchos casos necesaria para evitar excesivos tiempos de espera en estos pacientes que además suelen ser más vulnerables y débiles por su patología de base.

Otros agentes quimioterápicos utilizados en los protocolos de desensibilización

Además de las sales de platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) existen otros fármacos antineoplásicos que se han asociado con un mayor riesgo de causar RH como son, los taxanos (paclitaxel y docetaxel), la procarbazona, la L-asparaginasa y las epipodofilotoxinas (etopósido y tenipósido)(143).

Estos fármacos, por tanto, en ocasiones pueden considerarse firmes candidatos a administrarse mediante protocolos de desensibilización, especialmente cuando no existen otras alternativas terapéuticas(144) [Tabla 23.].

Tabla 23. Principales características de los agentes quimioterápicos más frecuentemente implicados en RH y opciones de manejo de las RH.

Drug	Incidence %	Usual Time of Initial Onset	Characteristics of Reaction	Management Options
Cisplatin	5-20	Within minutes/ Between 4 th and 8 th course	Rash, pruritus, fever, cough, dyspnoea, bronchospasm, hypotension	-Desensitization (not validated)
Carboplatin	27	Within minutes-days/ Mostly after 7 th course	Rash, dyspnoea, chest tightness, hypotension/hypertension, oedema, back pain	-Skin testing after 6 th course -Desensitization (prolonged/rapid) -Substitution with cisplatin
Oxaliplatin	10-20	Within minutes-hours/After 8 th course	Dysesthesia with laryngeal spasm, dyspnoea, back pain, fever, rash, erythema, joint pains, abdominal cramps, hemolysis, thrombocytopenia	-Rechallenge with premedication at slower infusion rate -Desensitization -Skin testing
Paclitaxel	8-45	First minutes of infusion/During 1 st -2 nd cycle	Bronchospasm, flushing, hypotension/hypertension, erythema, dyspnoea, chest pain, angioedema	-Rechallenge with premedication -Desensitization -Substitution with docetaxel or abraxane
Docetaxel	25-50	First minutes of infusion/During 1 st -2 nd cycle	Bronchospasm, dyspnoea, heart rate changes, erythema, angioedema, urticaria	-Rechallenge with premedication -Desensitization
L-asparaginase	6-43	1 st hour of administration/Two weeks after beginning of treatment	Urticaria, rash, flushing, abdominal pain, fever, hypotension	-Skin testing before first dose and after interval > 1 week between doses -Desensitization -Substitution with different asparaginase preparation
Epipodophyllotoxins	0.7-14	After repeated exposure	Bronchospasm, dyspnoea, hypotension, rash	Rechallenge with premedication and slower rate of infusion
Anthracyclines	9	Within 5 minutes of infusion	Flushing, back pain, chest tightness	Rechallenge at slower rate of infusion

Fuente: Syrigou et al. 2010.

Aunque es posible la sustitución del fármaco causante de la RH por otro de la misma familia (carboplatino por cisplatino o paclitaxel por docetaxel), hay que considerar la posibilidad de aparición de reacciones cruzadas de hipersensibilidad:

- En el caso del carboplatino, cisplatino se considera que puede ser una opción segura siempre que las pruebas cutáneas hayan sido negativas y siempre teniendo en cuenta su mayor toxicidad (145).
- En el caso del paclitaxel, algunos estudios han mostrado hasta un 90% de reacciones cruzadas de hipersensibilidad con docetaxel(146).

La desensibilización se considera una de las principales opciones de manejo terapéutico especialmente en el caso de las sales de platino y los taxanos. Para las epidofilotoxinas en los casos en que las RH sigan apareciendo a pesar de reducir la velocidad de infusión también puede considerarse una opción. Los protocolos de desensibilización de estos agentes quimioterápicos se basan en general, en el protocolo descrito por la Dra. Castells (47).

Al igual que ocurre con el carboplatino, nos encontramos con el problema de falta de datos de estabilidad a las concentraciones utilizadas en los protocolos de desensibilización para oxaliplatino, paclitaxel y etóposido.

En los tres casos, la ficha técnica indica una concentración mínima a partir de la cual no se garantiza la estabilidad del fármaco:

- Oxaliplatino(147,148): *diluir con 250 a 500 mL de una solución de G5% para administrar una concentración de oxaliplatino no inferior a 0,2 mg/mL. El intervalo de concentración en el que se ha demostrado la estabilidad físico-química de oxaliplatino es de 0,2 mg/mL a 2 mg/mL.*

Sin embargo las concentraciones utilizadas en las primeras bolsas de los protocolos de desensibilización para oxaliplatino (calculadas para un paciente estándar) son inferiores a la mínima descrita para garantizar la estabilidad [Tabla 24.].

Tabla 24. Concentraciones (mg/mL) de las bolsas utilizadas en los protocolos de desensibilización de oxaliplatino para una dosis total de 200 mg

Bolsa	Tiempo infusión (min)	Volumen infundido (mL)	Dosis a administrar (mg)	Volumen / bolsa (mL)	Dosis / bolsa (mg)	Concentración / bolsa (mg/mL)
A	60	9,25	0,07	50	1	0,01
B	60	18,75	1,50	50	5	0,10
C	231	201,9	198,43	250	198	0,79

- Paclitaxel(149,150): *antes de la perfusión, el concentrado para solución para perfusión de paclitaxel debe diluirse empleando una técnica aséptica en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%, o en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y dextrosa al 5%, o en solución de dextrosa al 5% en Ringer inyectable, hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/mL. Para paclitaxel existen estudios de estabilidad independientes incluidos en la base de datos Stabilis® que demuestran la estabilidad de paclitaxel a 0,1 mg/mL (151).*

Sin embargo la concentración utilizada en la primera bolsa de los protocolos de desensibilización para paclitaxel es inferior a la mínima descrita para garantizar la estabilidad [Tabla 25.].

Tabla 25. Concentraciones (mg/mL) de las bolsas utilizadas en los protocolos de desensibilización de paclitaxel para una dosis total de 280 mg

Bolsa	Tiempo infusión (min)	Volumen infundido (mL)	Dosis a administrar (mg)	Volumen / bolsa (mL)	Dosis / bolsa (mg)	Concentración / bolsa (mg/mL)
A	60	9,25	0,10	250	3	0,01
B	60	18,75	2,10	250	28	0,11
C	231	250	277,80	250	278	1,11

- Etopósido (152,153): *Inmediatamente antes de la administración, la dosis requerida de concentrado de etopósido debe diluirse con, o bien disolución de G5% para inyección, o bien SF0,9%, para dar una concentración final de 0,2 – 0,4 mg/mL de etopósido. Debe administrarse mediante infusión intravenosa durante un periodo no inferior a 30 minutos y no superior a 2 horas.*

Sin embargo las concentraciones utilizadas en las primeras bolsas de los protocolos de desensibilización para etopósido son inferiores a la mínima descrita para garantizar la estabilidad [Tabla 26.].

Tabla 26. Concentraciones (mg/mL) de las bolsas utilizadas en los protocolos de desensibilización de etopósido para una dosis total de 170 mg

Bolsa	Tiempo infusión (min)	Volumen infundido (mL)	Dosis a administrar(mg)	Volumen / bolsa (mL)	Dosis / bolsa (mg)	Concentración/ bolsa (mg/mL)
A	45	175	0,60	250	0,9	0,003
B	45	175	5,95	250	8,5	0,030
C	107	500	163,46	500	163,5	0,300

En este sentido, y con los resultados obtenidos en este trabajo para carboplatino, son todavía necesarios estudios de estabilidad que determinen la concentración mínima de una solución de carboplatino (u otros agentes quimioterápicos que pueden utilizarse en protocolos de desensibilización) que asegure la estabilidad durante al menos 1 hora para la preparación extemporánea, y durante al menos 12-24 horas para permitir una preparación anticipada de las soluciones.

Hasta que dispongamos de esta información, sería conveniente valorar la necesidad, en los protocolos de desensibilización, de las soluciones en rangos iguales o mayores de 1/100 mg de carboplatino, o si por el contrario se podrían obtener los mismos beneficios clínicos disminuyendo la velocidad de infusión de las bolsas más concentradas. Sin embargo, la utilización de los protocolos de desensibilización basados en varias soluciones en las que aproximadamente el 10% de la dosis total se alicuota en las primeras bolsas de solución mientras que el 90% de la dosis total se encuentra en la última bolsa de solución 1:1, se debe a la preocupación general de que iniciar una desensibilización con la cantidad total de medicamento en una dilución 1:1 podría dar lugar a la recurrencia de la RH y fallo de la desensibilización.

Protocolos de desensibilización a carboplatino

Se han descrito en la literatura varios protocolos de desensibilización a carboplatino con características muy diferentes [Tabla 20.]. Salvo los estudios realizados por la Dra. Castells, no existen prácticamente estudios controlados y los trabajos publicados se refieren a casos aislados o series de muy pocos pacientes que no permiten una revisión formal basada en la evidencia. La mayor experiencia se tiene con protocolos de desensibilización rápida en reacciones inmediatas.

Recientes estudios avalan que para estandarizar estos protocolos es muy importante definir la dosis inicial, los incrementos y el intervalo entre dosis (41,154). Pero en general, en los trabajos publicados estos parámetros varían mucho de unas series a otras:

- La dosis inicial varía entre 1/10.000 y 1/100 de la dosis del fármaco que ha causado la reacción(155) y en la actualidad ya se han empezado también a describir protocolos de desensibilización a carboplatino basados en una única solución que contiene la dosis completa a administrar, justificando que en el caso del carboplatino hay que considerar los datos de estabilidad, dado que las concentraciones de carboplatino en las primeras bolsas generalmente están muy por debajo del umbral mínimo de concentración que se recomienda por el fabricante y que por tanto la estabilidad y la eficacia del medicamento en solución no se puede garantizar(133).
- Los medios de dilución. Aunque en general, se permite la dilución de carboplatino tanto en G5% como en SF 0,9%, y existen estudios que avalan la estabilidad del carboplatino diluido en SF 0,9% (115), se ha demostrado que en SF las moléculas de cloruro pueden reaccionar con el carboplatino generando cisplatino (77). La degradación del carboplatino en solución está inversamente relacionada con la concentración y la conversión de carboplatino a cisplatino en pequeñas cantidades puede ser significativa en términos de seguridad por su mayor toxicidad frente al carboplatino (105). En este sentido las soluciones utilizadas en los protocolos de

desensibilización deberían diluirse preferentemente en G5% para evitar la presencia de cisplatino.

- Los incrementos de dosis en cada paso del protocolo. Encontramos protocolos en los que se pueden multiplicar desde por 2(132) que parecen ser más seguros y eficaces, hasta por 10(156) lo que se asocia a más reacciones durante la desensibilización.
- Los intervalos de tiempo para incrementar la dosis oscilan entre 15 minutos y horas.
- El tiempo estimado para realizar el proceso oscila entre 4 y 12h en las desensibilizaciones rápidas y varios días en las utilizadas en las reacciones tardías.

Aunque con distintos requisitos en cuanto a la validación del protocolo y el tamaño muestral, todos ellos han resultado ser eficaces y seguros, evitando la aparición de RH en la mayoría de los pacientes y permitiendo completar el tratamiento. Sin embargo, a pesar de la amplia práctica encontrada, estos protocolos no están totalmente definidos, ni estandarizados, ni claramente establecidas las indicaciones y contraindicaciones.

El nuevo enfoque de desensibilización en una única solución se presenta como una solución a los problemas potenciales con las diluciones múltiples, posibles errores asociados con el cálculo de las concentraciones y la cantidad a administrar de cada una de las bolsas para completar la dosis requerida, lo que teóricamente mejora la seguridad del paciente. *Vidal et al.* (46) adapta el protocolo descrito por la Dra. Castells usando una única solución de 1 mg/mL, simplificando el procedimiento, asegurando la estabilidad del fármaco y minimizando el riesgo de errores.

Sin embargo, la Dra. Castells defiende que estos protocolos más cortos basados en la preparación de menos bolsas solo serían útiles para pacientes con un riesgo leve-moderado de desarrollar RH, puesto que se trata de protocolos empíricos no basados en datos experimentales en animales ni investigaciones in vitro (157). Su éxito puede depender de la población de pacientes, por lo que deben usarse con extrema precaución en aquellos altamente sensibilizados, ya que los datos in vitro

de sus propias investigaciones sugieren que las pequeñas dosis de antígeno administradas durante la fase temprana de la desensibilización proporcionan la plataforma para ir aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis objetivo (154).

Por otro lado, la Dra. Castells y su equipo también defienden la individualización de los protocolos de desensibilización en función de las características de los pacientes para buscar lo más efectivo y seguro para cada uno. Así, para los pacientes con RH severas y reacciones anafilácticas recomiendan el uso de protocolos en 16 pasos con 4 bolsas o incluso 20 pasos con 5 bolsas, ampliando la duración de la administración del protocolo (157).

Variabilidad en la práctica clínica respecto a la utilización y preparación de los protocolos de desensibilización

Aun así, la heterogeneidad en los distintos protocolos de desensibilización descritos en la literatura y la falta de información sobre la estabilidad de estas soluciones, dan lugar a una variabilidad importante en cuanto a la utilización y preparación de los mismos entre los distintos hospitales tal y como muestran los resultados de la encuesta que realizamos a los distintos Servicios de Farmacia Hospitalaria de toda España. Aunque la participación no fue máxima, obtuvimos representación de casi toda la geografía española. Se observaron diferencias en cuanto:

- **PDC utilizado en cada hospital:** se han detectado 6 protocolos diferentes. El protocolo más utilizado, es el descrito por la Dra. Castells basado en 3 soluciones donde las dos primeras se administran en 1 hora cada una. Aun así, esto refleja una falta de consenso y de directrices a la hora de seleccionar el protocolo más adecuado/óptimo para los pacientes en términos de eficacia, seguridad y optimización del tiempo y de recursos.
- **Preparación anticipada de las soluciones de carboplatino para dichos protocolos y periodo de validez establecido:** aunque algo más de la mitad

de los hospitales prepara estas soluciones antes de las 12 h previas a la administración, una parte importante reconoce prepararlo con más de 12 horas de antelación y algunos incluso con más de 24 horas. Respecto al periodo de validez, la mayoría establecen una estabilidad mayor o igual a 12h.

En este sentido, hay que considerar la premisa de que hasta el momento, no existían estudios de estabilidad para las soluciones de carboplatino a concentraciones $<0,5$ mg/mL y que se ha demostrado que la estabilidad es intrínsecamente dependiente de la concentración. Aunque para establecer el periodo de validez de las distintas preparaciones los SFH siempre se basan en la evidencia descrita y contrastada por distintas fuentes de información, la falta de información en este caso ha llevado a extrapolar los datos para soluciones estándar de carboplatino con concentraciones $\geq 0,5$ mg/mL basándose en la experiencia de utilización de estos protocolos; encontrando disparidad en el periodo de validez establecido por cada hospital.

La falta de consenso sobre qué protocolo debe seguirse y de datos que respalden la estabilidad del producto diluido, junto con el hecho de que la administración de carboplatino a pacientes que han desarrollado hipersensibilidad podría tener consecuencias potencialmente mortales, contribuye a crear controversia y en ciertos casos desconfianza de los protocolos de desensibilización de carboplatino. Así, en la encuesta se observó que aunque el principal motivo para no preparar protocolos de desensibilización eran los problemas de organización y la falta de recursos, la falta de estandarización de los protocolos y de información sobre las condiciones finales y la estabilidad de las soluciones eran también puntos críticos.

Utilización de la matriz de riesgo para determinar la estabilidad de carboplatino

La matriz de riesgo es una herramienta de evaluación del riesgo de las preparaciones de medicamentos que se propone como principal novedad dentro de la GBPP de medicamentos en los SFH (57) en consonancia con la resolución europea CM/ResAp(2011)¹ *sobre los requerimientos de calidad y seguridad para los medicamentos preparados en los servicios de farmacia para cubrir las necesidades especiales de los pacientes*(158) publicada en enero de 2011 por el Consejo de Europa. Reconoce que todas las preparaciones farmacéuticas estériles, antes de ser preparadas por primera vez en un establecimiento sanitario, deberán someterse a un análisis de riesgo para determinar cuáles son las condiciones de preparación óptimas para minimizar posibles errores. Antes de realizar una preparación de un medicamento por primera vez, el SFH debe llevar a cabo una evaluación apropiada de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Esta matriz es un modelo de decisión para la evaluación de los riesgos de las preparaciones estériles que está siendo ampliamente utilizada por los farmacéuticos de hospital, que aporta seguridad en aquellos casos en los que no se dispone de datos sobre el riesgo de la preparación y su periodo de validez. A cada uno de los 6 criterios de decisión le corresponde un factor alfabético de graduación del riesgo que va desde la “A” a la “D” siendo éste el valor de mayor riesgo, reservado para aquellas preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente. La combinación de los resultados lleva a tres posibles niveles de riesgo (alto, medio y bajo). Según el nivel de riesgo obtenido se establecen las condiciones de la zona de preparación y los plazos de validez de la preparación y sus condiciones de conservación.

Aplicando la matriz de riesgo [Tabla 5.] a la preparación de soluciones de carboplatino para los protocolos de desensibilización, se obtiene la siguiente combinación de resultados [Tabla 27.]:

Tabla 27. Aplicación de la matriz de riesgo a las soluciones de carboplatino

Matriz de riesgo para preparados estériles	
Preparado: Carboplatino/250 mL G5% dosis individualizada	
1. Proceso de preparación: Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). Preparados sensibles a la luz o temperatura.	B
2. Vía de administración de la preparación: Intravenosa central	C
3. Perfil de seguridad del medicamento: Potencialmente letales en caso de sobredosis. Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.	C
4. Cantidad de unidades a preparar: Entre 25 y 3 unidades/lote	B
5. Susceptibilidad contaminación microbiológica: Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado). Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8h.	A/C
6. Distribución de la preparación: Uso exclusivo para el hospital que lo prepara	A

NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS DE LA PREPARACIÓN / CONSERVACIÓN		
Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación ⁽¹⁾
Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una preparación de riesgo medio .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 horas / temperatura ambiente • 9 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días en congelador (≤ -20 °C) • 90 días liofilizado

La preparación de soluciones de carboplatino va a tener siempre un nivel de riesgo medio ya sólo por su perfil de seguridad, que requiere de su preparación en los SFH. Los requisitos de conservación indican un periodo de validez de 30 h a temperatura

ambiente. Sin embargo, existe una nota donde se advierte que para aplicar dicho plazo de validez se asume que:

- *La estabilidad fisicoquímica de la preparación es igual o superior al plazo de validez indicado. En caso contrario, el plazo de validez debe coincidir con el periodo máximo de estabilidad físico-química de la preparación.*
- *No existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica de la preparación según los medios de conservación.*

En este sentido, no se debe asumir este periodo de validez en el caso de las preparaciones de carboplatino a concentraciones a las que no se ha podido demostrar su estabilidad físico-química.

Registro Europeo de Desensibilización a Medicamentos

La SEAIC decidió en 2012 poner en marcha el primer y único Registro Europeo de Desensibilización a Medicamentos (159) para recopilar información sobre los procesos de desensibilización, obtener un reflejo de la actividad realizada en España en este campo y sumar las experiencias con el objetivo final de uniformizar los datos y elaborar protocolos que puedan ser aplicables en la mayoría de los centros. Una “oportunidad” para mejorar en estos procedimientos y que se desarrollen de forma más científica y segura para los pacientes, disminuyendo al mínimo el riesgo de aparición de reacciones alérgicas. Lo que supondría un “gran avance” en este campo terapéutico. Hasta el momento, sólo existe un registro de este tipo a nivel mundial en Estados Unidos, liderado por la Dra. Castells, actualmente directora del ‘Desensitization Program del Brigham and Womens’ del Hospital de Boston (Massachusetts). Un año después de su puesta en marcha a finales del 2012, REDEME había contabilizado 495 desensibilizaciones, habiéndose realizado la mayoría con citostáticos (71%) confirmado que la desensibilización es una técnica segura y eficaz puesto que sólo el 17% de los pacientes habían presentado reacciones, y en los casos que ocurrieron, éstas fueron en su mayoría leves (91%). Además, el 99% de los pacientes pudieron recibir todos los ciclos que tenían

programados. Concluyeron que la desensibilización es una técnica segura a pesar de la presencia de reacciones durante el procedimiento. La reacción en un ciclo es el mayor factor de riesgo para la aparición de reacciones en ciclos posteriores pero la tolerancia de los primeros ciclos de la desensibilización no descarta la aparición de reacciones en los siguientes. La modificación de la pauta después de ciclos mal tolerados parece evitar la aparición de reacciones. Sin embargo, La modificación de la pauta durante una desensibilización podría no ser necesaria.(160). Este registro de datos en la actualidad sigue activo.

Práctica habitual en nuestro hospital sobre los protocolos de desensibilización

En nuestro caso, desde el Servicio de Alergología se propuso la implantación de un protocolo en colaboración con los servicios de Oncología y Farmacia cuyo objetivo era la evaluación de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a fármacos quimioterápicos, para establecer cuáles eran candidatos a la reinfusión del fármaco, bien mediante pauta de desensibilización o bien mediante pauta de infusión habitual modificando la velocidad o la premedicación empleadas.

Según el protocolo, todos aquellos pacientes que presentan reacciones durante la infusión de los fármacos quimioterápicos son evaluados por el Servicio de Alergología. Se realiza una determinación analítica de triptasa sérica, marcador de activación mastocitaria, entre 1 y 4 horas desde el inicio de la reacción. Las pruebas cutáneas se realizan, siempre que sea posible, al menos 3 semanas tras la reacción para evitar falsos negativos, aunque su realización se individualiza en cada paciente. En función del resultado de las pruebas cutáneas y de la historia clínica del paciente se decide la indicación de administrar el fármaco mediante pauta de desensibilización y se informará a los servicios de Oncología y Farmacia. Se utiliza el **protocolo de 12 pasos** desarrollado en el *Brigham and Women's Hospital* de Boston por el equipo de la Dra. Castells debido a la amplia experiencia y eficacia demostrada. Para pacientes con riesgo cardiaco alto, o reacciones anafilácticas de

gravedad se incluye una cuarta bolsa, primera en administración, con 250 mL volumen a concentración X/1000, con 4 pasos al igual que bolsas previas. Todos los pacientes reciben premedicación.

El SFH realiza la preparación de las soluciones A, B y C, cada una con su sistema de infusión, purgadas y listas para administrar. Para evitar errores a la hora de la preparación disponemos de una hoja de cálculo en la que al introducir la dosis total que se desea administrar al paciente, así se calcula automáticamente la cantidad de fármaco que debe añadirse a cada una de las bolsas glucosadas al 5% de 250 mL y la dosis administrada en cada uno de los pasos [Figura 66.].

Figura 66. Ejemplo de la cantidad de fármaco que debe añadirse a cada una de las bolsas, calculado automáticamente para una dosis total de 500 mg de carboplatino

Fármaco	CARBOPLATINO				
PREPARACIÓN					
Bolsa	Tiempo infusión (min)	Volumen infundido (ml)	Dosis a administrar(mg)	Volumen / bolsa (ml)	Dosis / bolsa (mg)
A	60	9,25	0,185	250	5
B	60	18,75	3,75	250	50
C	231	250	496,065	250	496
Instrucciones (Servicio de Farmacia):					
Se preparará desde Farmacia con el sistema ya purgado con el suero + fármaco. Extraer de la bolsa el volumen de fármaco que se va añadir.					
ADMINISTRACIÓN					
Paso	Solución	Velocidad mL/h	Tiempo (min)	Volumen infundido (ml)	Dosis administrada (mg)
1	A	2	15	0,50	0,01
2	A	5	15	1,25	0,025
3	A	10	15	2,50	0,05
4	A	20	15	5,00	0,1
Cambiar sistema + bolsa					
5	B	5	15	1,25	0,25
6	B	10	15	2,50	0,5
7	B	20	15	5,00	1
8	B	40	15	10,00	2
Cambiar sistema + bolsa					
9	C	10	15	2,50	5
10	C	20	15	5,00	10
11	C	40	15	10,00	20
12	C	75	186	232,50	461,065
Total			351	278	500
Instrucciones (Administración):					
Una vez administrados los 4 pasos por bolsa, se retirará esta y el sistema juntos. Purgar siempre con el suero que contiene el fármaco					

En caso de que el paciente presente una reacción durante la desensibilización, primero se detiene la administración del fármaco, se administrará la medicación correspondiente con antihistamínicos, corticoides, beta-adrenérgicos, y /o adrenalina, en función de la intensidad de la reacción. Cuando la sintomatología se alivie o desaparezca se valora reanudar la administración en el mismo punto donde se había suspendido para completar la administración del fármaco. Si la reacción presentada durante la desensibilización ha sido leve no se modifica la premedicación en ciclos sucesivos. En caso de que se trate de reacciones moderadas o graves el paciente recibe premedicación con corticoide intravenoso (dexametasona) 20 minutos antes del paso en el que se ha producido la reacción en el ciclo previo y/o se plantea ampliar el protocolo a 16 pasos o si es necesario suspender.

En nuestro hospital se empezó a hacer un registro de las hojas de seguimiento farmacoterapéutico de tratamientos onco-hematológicos por paciente en 2007. Desde entonces, se han registrado un total de 18 episodios de desensibilización a carboplatino en 14 pacientes diferentes que han recibido un total de 74 ciclos.

La media de ciclos de carboplatino recibidos previamente al desarrollo de la RH fue de 11 ± 2 ciclos y el intervalo de tiempo medio libre de platino (calculado como el tiempo desde el último ciclo de carboplatino recibido hasta el inicio del curso de carboplatino donde se desarrolla la RH) fue de 1, 73 años (20,76 meses). Estos resultado coinciden con los factores de riesgo descritos para el desarrollo de RH, se ha demostrado que el riesgo aumenta con la sucesiva exposición al fármaco (especialmente cuando se reciben más de 7 ciclos de tratamiento), y después de un ILP superior a 12 meses (39).

El 85% de los pacientes que se sometieron a PDC eran mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario con recaída “platinosensible” o sensibilidad intermedia a platinos y con una edad media de 50 ± 11 años. En general, en España, la mayoría de los casos de cáncer de ovario se diagnóstica en mujeres con una edad entre los 45 y 75 años (15).

El número de medio de ciclos completados con la desensibilización fue de 4 ± 2 ciclos. Aproximadamente el 60% de los pacientes completaron el tratamiento mientras que en el 40% restante fue necesario pasar a otra línea terapéutica por progresión tumoral durante el curso del tratamiento. Sin embargo, ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento por causas relacionadas con la seguridad de los protocolos de desensibilización. Sólo un 12% (2 episodios) desarrollaron durante la infusión de un ciclo de desensibilización alguna RH, siempre de carácter leve (prurito/rash leves) que se consiguieron controlar sin necesidad de suspender el tratamiento. En 4 pacientes que ya habían recibido cursos de desensibilización a carboplatino con éxito previamente, tras nueva progresión tumoral/recaída “platinosensible” se decidió utilizar de nuevo el protocolo de desensibilización. Estos resultados nos llevan a plantear que en nuestro caso, la administración de carboplatino a través de protocolos de desensibilización en pacientes que han desarrollado RH al fármaco resulta una estrategia segura y efectiva que permitir completar el tratamiento más óptimo para el paciente, tal y como afirma la Dra. Castells (43).

Tras los resultados obtenidos de estabilidad se está valorando con el servicio de alergología las ventajas e inconvenientes de valorar modificaciones en el protocolo de desensibilización en base a la experiencia científica.

Costes. Comparación de la terapia alternativa con la terapia de referencia.

Los protocolos de desensibilización a carboplatino representan la principal opción terapéutica en las pacientes con cáncer de ovario recidivante con ILP mayor a 6 meses (sensibilidad intermedia a platinos o platinosensibles) ya que se ha demostrado que en estas pacientes la combinación de platinos con otros fármacos es la terapia de elección con una mayor SLP (29–32). Además de tratarse de la opción más efectiva, también se trata de la opción más económica, por lo que se puede considerar la alternativa más eficiente.

Trabectedina es un agente quimioterápico que se ha autorizado como segunda línea de tratamiento junto a DLP en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino (161). La dosis recomendada es de 1,1 mg/m² administrado cada tres semanas mediante perfusión intravenosa de 3 horas, inmediatamente después de DLP 30 mg/m².

Ha demostrado que dentro del grupo de pacientes sensibles a platino, en aquellas que se clasifican como con sensibilidad intermedia (recaída >6 meses y < de 12) la SG de la combinación DLP+Trabectedina es 6 meses mayor que la monoterapia con DLP (25). Sin embargo, generalmente en estos pacientes se preconiza el uso de poliquimioterapia basada en la combinación de carboplatino más DLP, taxano o gemcitabina, por lo que el comparador del estudio (monoterapia con DLP) no parece el más adecuado. En este sentido, trabectedina en combinación con DLP sólo sería útil en aquellas pacientes que siendo sensibles a platino, no fuese posible administrar de nuevo platino (por contraindicación) y la opción de tratamiento en segunda línea fuese emplear DLP en monoterapia. En aquellos pacientes que desarrollan RH a carboplatino, la desensibilización a carboplatino se posicionaría como terapia preferente a dicha combinación asumiendo que se trata de una práctica segura sin efectos nocivos para el paciente, más allá de la toxicidad propia del fármaco. Además de que no existen estudios comparativos de efectividad de la combinación trabectedina/DLP frente a los dobletes de platino, se trata de una línea terapéutica mucho más costosa y una de las últimas opciones terapéuticas para estos pacientes. En la actualidad existen nuevos enfoques para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente basados en distintas dianas terapéuticas: terapias antiangiogénicas, inhibidores de la señalización del factor de crecimiento (inhibidores VEGF), inhibidores de poliADP-ribosa polimerasa (PARP), inhibidores del receptor α de folato (FR), y la inmunoterapia(162).

En el informe de evaluación de trabectedina elaborado por el grupo GÉNESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) de la SEFH, se realizó una evaluación económica y comparación de costes frente a la alternativa de referencia carboplatino/paclitaxel. Basándose en los datos de eficacia del ensayo ET743-Ova-301, del subgrupo de pacientes clasificados

“parcialmente sensibles”, añadir trabectedina a la DLP tiene un coste adicional de 16.468€ y un aumento en la SG de 6 meses, sin embargo el tratamiento recomendado en este grupo de pacientes sería tratamiento combinado basado en platino. Esta comparación en eficacia no ha sido realizada y por tanto es difícil estimar el coste eficacia incremental. Para pacientes en las que no se pudiese administrar platino, el coste incremental del tratamiento completo frente a la terapia de referencia sería de 21.731 € según esta evaluación [Tabla 28].

Tabla 28. Comparación de costes de las diferentes combinaciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer de ovario. Informe GÉNESIS 2011.

	DLP+ trabectedina (T)	DLP	Paclitaxel (P) + carboplatino (C)
Precio unitario (precio de adquisición en el HUVR)	DLP: 17.79 €/mg T 1 mg: 1990.81 € T 0.25 mg: 529.15 €	17.79 €/mg	P: 0.1 €/mg C: 0.04 €/mg
Posología	30 mg/m ² DLP + 1.1 mg/m ² T cada 21 días	50 mg/m ² cada 28 días	175 mg/m ² P + AUC = 5 (EJ: para una paciente con ClCr 0.8 y 60 Kg serían 644 mg, según fórmula Calvert 2001)
Coste ciclo	4432.18 €	1423.2 €	53.76 €
Duración del tratamiento (supervivencia libre de progresión) Pacientes platino-sensibles	9.2 meses	7.5 meses	12 meses
Coste tratamiento completo	22.161 € (5 ciclos)**	5.693 € (4 ciclos)**	430 € (8 ciclos)*
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	21730,82 €	5262,72 €	Terapia de referencia

Fuente: Informe de evaluación de trabectedina. Grupo GÉNESIS 2011. SEFH

Para el coste del tratamiento, se considera una paciente con una SC de 1.6 m² y el máximo aprovechamiento de los viales.

*En el ensayo ICON4/AGO-OVAR-2.2 se recibieron un mínimo de 6 y un máximo de 8 ciclos.

**En el ensayo pivotal, la dosis acumulada mediana corresponde aproximadamente a 5 ciclos en el grupo de tratamiento combinado y 4 en el grupo de monoterapia con DLP

Novedades terapéuticas en la desensibilización a fármacos

Se está evaluando omalizumab como línea futura para la prevención de las RH a fármacos. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE y previene la unión de ésta al receptor de IgE de alta afinidad en basófilos y mastocitos, reduciendo así la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica. En la actualidad hay un ensayo clínico en el que se está utilizando omalizumab como tratamiento potencial utilizado junto con la desensibilización del fármaco para evitar que las RH se repitan (163).

Su utilización se basa en que la mayoría de las RH inmediatas en los pacientes se producen a través de un mecanismo patogénico mediado por IgE, demostrado por las respuestas positivas a las pruebas cutáneas y / o ensayos de IgE específicos de suero.

El ensayo clínico consiste en que los pacientes que han desarrollado RH a platinos, taxanos o anticuerpos monoclonales reciben una dosis de 300 mg de omalizumab subcutáneo cada cuatro semanas en tres visitas que representan un período de tratamiento total de 12 semanas. Durante todo el curso del estudio, el paciente continúa recibiendo su quimioterapia según el programa prescrito por el oncólogo a través de la desensibilización. El paciente no puede recibir omalizumab el mismo día de su desensibilización. Se está evaluando el porcentaje de pacientes que completan el tratamiento sin RH y si al final del período de tratamiento (semana 12) omalizumab es efectivo para cambiar los resultados de la prueba cutánea a la quimioterapia del participante.

En la actualidad, las RH y su manejo sigue suponiendo un enorme reto.

CONCLUSIONES

1. Se ha desarrollado un método analítico mediante HPLC para la determinación de carboplatino en suero glucosado. Asimismo, se ha realizado una validación completa orientada a demostrar la capacidad del método para ser aplicado en estudios de estabilidad. En consonancia con los resultados obtenidos por otros autores, con nuestro método se observan variaciones en el tiempo de retención, lo que se ha comprobado que no afecta a la capacidad de identificación del método.
2. A partir de los resultados obtenidos en nuestro estudio, concluimos que La solución de carboplatino de concentración 200 µg/mL en suero glucosado puede considerarse estable durante 24 horas a temperatura ambiente en bolsas de polipropileno. Estos resultados garantizan que las soluciones de desensibilización de carboplatino con concentraciones superiores se puedan preparar por anticipado para una mejor organización en las unidades centralizadas de elaboración de quimioterapia.
3. Los resultados obtenidos no nos permiten asegurar la estabilidad de la solución de carboplatino de concentración 20 µg/mL en suero glucosado a temperatura ambiente en bolsas de polipropileno en el periodo de estudio. En consecuencia, las soluciones de carboplatino con una concentración inferior a 200 µg/mL deberían prepararse de forma extemporánea.
4. A partir de los datos recabados en el presente estudio, podemos concluir que, a nivel nacional se han implementado con éxito distintos protocolos de desensibilización a carboplatino (PDC) en la práctica clínica basados en la reintroducción gradual de pequeñas cantidades de fármaco hasta dosis terapéuticas completas. El protocolo más utilizado y que cuenta con una mayor evidencia y aceptación, ha resultado ser el basado en 3 soluciones de carboplatino (1/100, 1/10 y 1/1) en 12 pasos en los que se va aumentando la velocidad de infusión.

5. A pesar de la amplia práctica y experiencia en el uso de PDC, estos protocolos no están totalmente definidos, ni estandarizados, ni claramente establecidas las indicaciones de individualización por paciente y contraindicaciones. La existencia de distintos PDC, la falta de consenso sobre cuál utilizar y de información sobre la estabilidad de carboplatino a las concentraciones usadas en los PDC predispone una praxis muy heterogénea entre los distintos hospitales, suponiendo en algunos casos incluso un motivo de no utilización. Los resultados de estabilidad obtenidos en nuestro estudio constituyen una herramienta útil para conseguir homogeneizar estos protocolos.
6. A pesar de la mencionada falta de homogeneidad de los distintos protocolos estudiados, se ha observado que la desensibilización a carboplatino, además de ser una práctica eficaz y segura, supone una estrategia eficiente, especialmente en el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario recurrente platino-sensible que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad, donde la alternativa terapéutica libre de platinos (trabectedina-DLP) parece ser menos eficaz y con un mayor impacto económico.
7. En función de los resultados obtenidos en nuestro estudio experimental y bibliográfico, concluimos que, si bien se ha observado que la terapia de desensibilización a carboplatino es eficaz a nivel clínico a pesar de la falta de homogeneidad en los protocolos utilizados, y considerando los nuevos datos de estabilidad aportados, es necesario profundizar en la determinación del umbral mínimo de estabilidad de las soluciones de carboplatino para garantizar su preparación por anticipado y extender este estudio a otros agentes quimioterápicos utilizados en los protocolos de desensibilización que cuentan con el mismo problema de falta de información. La incorporación al estudio de otras técnicas como HPLC con espectrómetro de masas para determinar las posibles alteraciones moleculares que se producen a concentraciones más bajas, aportaría valiosos datos para completar el conocimiento sobre la estabilidad de este tipo de preparados de uso hospitalario.

Bibliografía

1. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):574-80.
2. Lee C-W, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol*. 2005;99(2):393-9.
3. Castells M. Rapid Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):585-606.
4. Altwerger G, Gressel GM, English DP, Nelson WK, Carusillo N, Silasi D-A, et al. Platinum desensitization in patients with carboplatin hypersensitivity: A single-institution retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):77-82.
5. Li Q, Cohn D, Waller A, Backes F, Copeland L, Fowler J, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. *Gynecol Oncol*. 2014;135(1):90-4.
6. Vidal C, Méndez-Brea P, López-Freire S, Bernárdez B, Lamas M-J, Armisen M, et al. A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):1003-5.
7. Gastaminza G, de la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Antón J, Espinós J, et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(2):108-12.
8. EUCAN. ARCI: OMS; [Internet]. [citado 10 de enero de 2018]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/eucan/>
9. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [Internet]. [citado 10 de enero de 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
10. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799-825.
11. Las Cifras del Cáncer en España 2017. SEOM [Internet]. [citado 10 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>

12. Mortalidad de cáncer en España. Instituto de Salud Carlos III. [Internet]. [citado 10 de enero de 2018]. Disponible en:
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>
13. Goñi MG. Análisis Descriptivo Del Gasto Sanitario Español: Evolución, Desglose, Comparativa Internacional Y Relación Con La Renta. Instituto de Estudios Fiscales. [Internet]. [citado 11 de febrero de 2018]. Disponible en:
<https://ideas.repec.org/p/hpe/wpaper/y2006i24.html>
14. Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ, Mulvey TM, Langdon RM, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology guidance statement: the cost of cancer care. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3868-74.
15. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe Anual de Análisis del Gasto Sanitario del Sistema Nacional de Salud 2016 [Internet]. [citado 6 de febrero de 2018]. Disponible en:
https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/7Gast_Sanit.pdf
16. El gasto farmacéutico en 2016. EAE Business School [Internet]. [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en:
<http://static.correofarmacéutico.com/docs/2016/09/05/gasto-farmacéutico-2016.pdf>
17. Farmaindustria. Análisis de la evolución del gasto farmacéutico público en España, mes a mes [Internet]. [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en:
<http://www.farmaindustria.es/web/indicador/analisis-de-la-evolucion-del-gasto-farmacéutico-publico-en-espana-mes-mes-2/>
18. Memoria 2016. Servicio Madrileño de Salud. [Internet]. [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017969.pdf>
19. Developments in Cancer Treatments, Market Dynamics, Patient Access and Value. Global Oncology Trend Report 2015. IMS Health [Internet]. [citado 6 de febrero de 2018]. Disponible en:
https://www.keionline.org/sites/default/files/IIHI_Oncology_Trend_Report_2015.pdf
20. La Carga del Cáncer en España [Internet]. [citado 25 de abril de 2018]. Disponible en:
<http://www.omakaseconsulting.com/wp-content/uploads/2018/04/omakase-lab-3-2018--burden-of-cancer-in-spain.pdf>
21. Moya-Álvarez M, Arbesú-Michelena MA, Planche-Aguilar L, Ropero-Toirac R de J, Sedeño-Argilagos C. Validación, Ahorro Y Beneficio En El Manejo De Fármacos Citostáticos. *Rev Cienc Farm Aliment*. 2017;3(1).

22. Antón ARA, Graña CP, Güerri I. Cáncer de ovario en España. Antares Consulting. [Internet]. [citado 25 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.antares-consulting.com/uploads/TPublicaciones/7f2d31d76df8a91846b42da01a74e97d86c392e9.pdf>
23. del Campo, JM. Cáncer de ovario. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. [citado 25 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/en/info-sobre-el-cancer/ovario?showall=1>
24. Ovarian Cancer. American Cancer Society [Internet]. [citado 25 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer.html>
25. Sánchez AR, Fernández BC, Raposo CG, Castellanos PC. Cáncer de ovario. Med-Programa Form Médica Contin Acreditado. 2013;11(27):1641–1648.
26. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;102(3):432-9.
27. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*. 1990;322(15):1021-7.
28. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3194-200.
29. Parmar MKB, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye J-F, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361(9375):2099-106.
30. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323-9.
31. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, Du Bois A, Wagner U, Hirte H, et al. Gemcitabine/carboplatin (GC) vs. carboplatin (C) in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA). Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2004;22(14_suppl):5005-5005.

32. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22(1):39-48.
33. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302-8.
34. Comités de farmacoterapia - Guía práctica: 5. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos: 5.4 La seguridad de los medicamentos [Internet]. [citado 28 de abril de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html>
35. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review. *Met-Based Drugs* [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2017];2010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945654/>
36. Muñoz MG. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Hospital San Juan de Dios. Barcelona. [citado 28 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/1-alergia_farmacos_0.pdf
37. Valdez JGR, Pereira Q, Zini RA, Canteros DGE. Reacciones de Hipersensibilidad. *Rev posgrado VIa Cátedra Med*. 2007;(167):6.
38. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
39. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):645-64.
40. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S126-137.
41. Morales AR, Shah N, Castells M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(5):575-80.
42. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):835-52.

43. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). 2009 [Internet]. [citado 8 de julio de 2018]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
44. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *The Oncologist*. 2007;12(5):601-9.
45. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp*. 2012;36(3):148-58.
46. Weiss RB. Hypersensitivity Reactions to Cancer Chemotherapeutic Agents. *Ann Intern Med*. 1981;94(1):66.
47. Gadducci A, Tana R, Teti G, Zanca G, Fanucchi A, Genazzani AR. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):615-20.
48. Pandey A, Bhosale B, Pandita V, Singh A, Ghosh J, Ghosh J, et al. Carboplatin hypersensitivity in relapsed ovarian carcinoma: A therapeutic challenge. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014;35(1):17-20.
49. Navo M, Kunthur A, Badell ML, Coffey LW, Markman M, Brown J, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):608-13.
50. Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(1):39-53.
51. Barrueco N, Escobar Rodríguez I, García Díaz B, Gil Alegre ME, López Lunar E, Ventura Valares MG. Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica. De la seguridad a la eficiencia. *Farm Hosp*. 2013;37(3):175-7.
52. Pharmaceutical inspection convention. Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 013-3. Geneva: Pharmaceutical Inspection Convention; 2008 [Internet]. [citado 1 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/consult-manuf-automatic-adoption-pics-130529-pe009-10-annexes.pdf>
53. Cabrera M de R, M.^a A, López Cabezas C, López P, Sagrario M^a, Dávila Pousa C, et al. Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería. *Farm Hosp*. 2014;38(1):57-64.
54. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci*. 2001;23(3):102-6.

55. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *BMJ Qual Saf.* 2005;14(3):190-5.
56. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ.* 2003;326(7391):684.
57. Gaspar Carreño M, Torrico Martín F, Novajarque Sala L, Batista Cruz M, Ribeiro Gonçalves P, Porta Oltra B, et al. Medicamentos de administración parenteral: recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. *Farm Hosp.* 2014;38(6):461-7.
58. Casaus Lara ME, Tarno Fernández ML, Martín de Rosales Cabrera AM, García Salom P. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. [Internet]. [citado 31 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
59. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP). Lista de medicamentos de alto riesgo. ISMP-España. Diciembre 2007. [Internet]. [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo.pdf>
60. Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico [Internet]. [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php?option=com_content&view=article&id=85:plan&catid=36:consenso&Itemid=90
61. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13 Suppl:1-81.
62. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(5):1033-49.
63. CDC - NIOSH Publications and Products - NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016 (2016-161) [Internet]. 2017 [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/default.html>
64. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>

65. Real Decreto 374/2001, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. BOE núm. 104, de 1 de mayo de 2001. [Internet]. [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2001-8436>
66. Real Decreto 665/1997, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE núm. 124, de 24 de mayo de 1997. [Internet]. [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1997-11145>
67. Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. [Internet]. [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=L:2004:158:0050:0076:ES:PDF>
68. Medicamentos Peligrosos. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH. 2016. [Internet]. [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/fichadjuntos/Monografias_FH_Medicamentos_Peligrosos.pdf
69. Jiménez Torres V. Mezclas intravenosas y nutrición artificial. Godella (Valencia): Convaser, 1999. ISBN 84-605-8427-5.
70. Smith RM, Derado G, Wise M, Harris JR, Chiller T, Meltzer MI, et al. Estimated deaths and illnesses averted during fungal meningitis outbreak associated with contaminated steroid injections, United States, 2012-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(6):933-40.
71. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):39-48.
72. Usarralde-Pérez Á, Toro-Chico P, Pérez-Encinas M. Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles. *Farm Hosp.* 2016;40(4):272-8.
73. Sánchez-Quiles I, Nájera-Pérez MD, Espuny-Miró A, Titos-Arcos JC. Revisión de la estabilidad de los medicamentos fotosensibles. *Farm Hosp.* 2011;35(4):204-15.

74. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. CIMA. [Internet]. [citado 1 de febrero de 2018]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
75. Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsson I, et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update. *Ann Pharm Fr.* 2013;71(6):376-89.
76. Stabilis 4.0 [Internet]. [citado 28 de abril de 2018]. Disponible en:
<http://www.stabilis.org/>
77. Walker SE, Iazzetta J, De Angelis C, Gafni A. Chemotherapy waste reduction through shelf-life extension. *Can J Hosp Pharm.* 1994;47(1):15-23.
78. Gust R, Schnurr B. Investigations on the stability of carboplatin infusion solutions. *Monatshefte Für ChemieChemical Mon.* 1999;130(5):637-644.
79. Schnurr B, Gust R. Investigation on the Decomposition of Carboplatin in Infusion Solutions. *Microchim Acta.* 2002;140(1-2):69-76.
80. Di Pasqua AJ, Kerwood DJ, Shi Y, Goodisman J, Dabrowiak JC. Stability of carboplatin and oxaliplatin in their infusion solutions is due to self-association. *Dalton Trans.* 2011;40(18):4821.
81. Ficha Técnica AEMPS Paraplatin® [Internet]. [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58452/FT_58452.html#6-datos-farmac-uticos
82. Ficha Técnica AEMPS carboplatino Accord 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70707/70707_ft.pdf
83. Ficha Técnica AEMPS Carboplatino Kabi 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76092/FT_76092.html
84. Ficha Técnica AEMPS Carboplatino Teva 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65108/FT_65108.html
85. Monographie - Carboplatin - Stabilis 4.0 [Internet]. [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en:
<http://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=70&IdOnglet=StabSol#InfosSupp>

86. Real Farmacopea Española en Internet. Métodos analíticos. 2.2.29. Cromatografía de líquidos. [Internet]. [citado 28 de abril de 2018]. Disponible en: <http://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=20229>
87. Real Farmacopea Española en Internet. Métodos analíticos. 2.2.46. Técnicas de separación cromatográfica. [Internet]. [citado 28 de abril de 2018]. Disponible en: <http://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=20229>
88. Skoog DA, Holler FJ, Crouch SR. Principles of instrumental analysis. 6th ed. Belmont, CA: Thomson Brooks/Cole; 2007. 1039 p.
89. Real Farmacopea Española en Internet. Monografías. Carboplatino. [Internet]. [citado 28 de abril de 2018]. Disponible en: <http://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=20229>
90. Chan CC, Lam H, Lee YC, Zhang X-M, editores. Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification: Chan/Analytical Validation. 2004 [Internet]. [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/0471463728>
91. Shabir GA, John Lough W, Arain SA, Bradshaw TK. Evaluation and Application of Best Practice in Analytical Method Validation. J Liq Chromatogr Relat Technol. 2007;30(3):311-33.
92. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 32-NF 27. Rockville; 2010.
93. Thompson M, Ellison SLR, Wood R. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). Pure Appl Chem. 2002;74(5):835-55.
94. Singh, R. HPLC method development and validation-an overview. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2013;4(1), 26–33.
95. ICH-Harmonised tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1). [Internet]. [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf. 2005.
96. Rawat T, Pandey IP. Forced degradation studies for Drug Substances and Drug Products- Scientific and Regulatory Considerations. J Pharm Sci. 2015;7:4.
97. Reynolds DW, Facchine KL, Mullaney JF, Alsante KM, Hatajik TD, Motto MG. Available Guidance and Best Practices for Conducting Forced Degradation Studies. Pharm. Technol. 2002;26(2):48-56

98. Hotha KK, Reddy SPK, Raju VK, Ravindranath LK. Forced degradation studies: practical approach - overview of regulatory guidance and literature for the drug products and drug substances. *Int Res J Pharm*. 2013;4(5):78-85.
99. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. *J Pharm Anal*. 2014;4(3):159-65.
100. Carballar M, Muñoz M, Pujol M, Prat J, Girona V, de Bolós J. Stability Study of Carboplatin in Aqueous Solution and Under Illumination by High Performance Liquid Chromatography. *Biomed Chromatogr*. 1997;11:119-20.
101. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1748-56.
102. Notes for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, CPMP/ICH/2736/99 European Medicines Evaluation Agency, London. 2006. [Internet]. [citado 27 de octubre de 2018]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-related-finished-products_en.pdf
103. Ph. Eur. 2008. Particulate contamination: Visible particles. 6th edition. European Directorate for the Quality of Medicine (EDQM). [Internet]. [citado 27 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.uspbpep.com/ep60/2.9.20.%20particulate%20contamination-%20visible%20particles%2020920e.pdf>
104. Council for International Organizations of Medical Sciences. Definitions of terms for reporting adverse drug reactions: nervous system and psychiatric disorders. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1998;7(1):39-49.
105. Benaji B, Dine T, Luyckx M, Brunet C, Goudaliez F, Mallevais ML, et al. Stability and compatibility of cisplatin and carboplatin with PVC infusion bags. *J Clin Pharm Ther*. 1994;19(2):95-100.
106. Cheung YW, Cradock JC, Vishnuvajjala BR, Flora KP. Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin, and tetraplatin in commonly used intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm*. 1987;44(1):124-30.
107. Diaz Amador F, Sevilla Azzati E, Herreros de Tejada y Lopez-Coterilla A. Stability of carboplatin in polyvinyl chloride bags. *Am J Health-Syst Pharm*. 1998;55(6):602, 604.
108. Duncan GF, Faulkner HC, Farmen RH, Pittman KA. Liquid chromatographic procedure for the quantitative analysis of carboplatin in beagle dog plasma ultrafiltrate. *J Pharm Sci*. 1988;77(3):273-6.

109. Elferink F, van der Vijgh WJ, Pinedo HM. On-line differential pulse polarographic detection of carboplatin in biological samples after chromatographic separation. *Anal Chem.* 1986;58(11):2293-6.
110. Gaver RC, Deeb G. High-performance liquid chromatographic procedures for the analysis of carboplatin in human plasma and urine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986;16(3):201-6.
111. Gaver RC, George AM, Deeb G. In vitro stability, plasma protein binding and blood cell partitioning of ¹⁴C-carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987;20(4):271-6.
112. Guo P, Li S, Gallo JM. Determination of carboplatin in plasma and tumor by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2003;783(1):43-52.
113. Hadfield JA, McGown AT, Dawson MJ, Thatcher N, Fox BW. The suitability of carboplatin solutions for 14-day continuous infusion by ambulatory pump: an HPLC-dynamic FAB study. *J Pharm Biomed Anal.* 1993;11(8):723-7.
114. Kaestner S, Sewell G. A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate «dose-banding». *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(2):119-26.
115. Myers AL, Zhang Y-P, Kawedia JD, Trinh VA, Tran H, Smith JA, et al. Stability study of carboplatin infusion solutions in 0.9% sodium chloride in polyvinyl chloride bags. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(1):31-6.
116. Northcott M, Allsopp MA, Powell H, Sewell GJ. The stability of carboplatin, diamorphine, 5-fluorouracil and mitozantrone infusions in an ambulatory pump under storage and prolonged «in-use» conditions. *J Clin Pharm Ther.* 1991;16(2):123-9.
117. Prat J, Pujol M, Girona V, Muñoz M, Solé LA. Stability of carboplatin in 5% glucose solution in glass, polyethylene and polypropylene containers. *J Pharm Biomed Anal.* 1994;12(1):81-4.
118. Rochard E, Barthes D, Courtois P. Stability and compatibility study of carboplatin with three portable infusion pump reservoirs. *Int J Pharm.* 1994;101(3):257-62.
119. Sewell GJ, Riley CM, Rowland CG. The stability of carboplatin in ambulatory continuous infusion regimes. *J Clin Pharm Ther.* 1987;12(6):427-32.
120. Schnurr B, Gust R. Investigation on the Decomposition of Carboplatin in Infusion Solutions. *Microchim Acta.* 2002;140(1-2):69-76.
121. Torres F, Girona V, Puiol M, Prat J, de Bolós J. Stability of carboplatin in 5% glucose solution exposed to light. *Int J Pharm.* 1996;129(1-2):275-7.

122. Tyczkowska K, Page RL, Riviere JE. Determination of carboplatin in canine plasma by liquid chromatography with ultraviolet-visible detection and confirmation by atomic absorption spectroscopy. *J Chromatogr B Biomed Sci App.* 1990;527:447-53.
123. Valière C. Stability and compatibility study of a carboplatin solution in syringes for continuous ambulatory infusion in syringes for continuous ambulatory infusion. *Int J Pharm.* 1996;138(1):125-8.
124. Villarino N, Cox S, Yarbrough J, Martín-Jiménez T. Determination of carboplatin in canine plasma by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr.* 2010;24(8):908-13.
125. Yamazaki H, Tanaka K, Gamura S, Hashimoto T, Shimizu M. High-performance liquid chromatographic assay for carboplatin in ultrafiltered plasma combined with hyperbaric oxygenation. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;21(5):429-31.
126. Burns RB. Sensitive and specific chromatographic methods for the pharmacokinetic evaluation of carboplatin in young patients [Internet]. University of British Columbia; 2000 [citado 27 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://open.library.ubc.ca/cIRcle/collections/ubctheses/831/items/1.0089694>
127. Zufía L, Aldaz A, Castellanos C, Giráldez J. Simple and rapid determination of carboplatin in plasma by high-performance liquid chromatography. Error pattern and application to clinical pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Biomed Sci App.* 2001;764(1-2):457-64.
128. Confino-Cohen R, Fishman A, Altaras M, Goldberg A. Successful carboplatin desensitization in patients with proven carboplatin allergy. *Cancer.* 2005;104(3):640-3.
129. Gastaminza G, Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Anton J, Espinos J, et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(2):108-12
130. Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, Penson RT, Krasner CN, Seiden MV, et al. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1262-1267.
131. Keat K, Harnett P, Fulcher DA. Carboplatin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(5):468-9.
132. Lee C-W, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol.* 2004;95(2):370-6.

133. O'Malley DM, Vetter MH, Cohn DE, Khan A, Hays JL. Outpatient desensitization in selected patients with platinum hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol.* 2017;145(3):603-10.
134. Takase N, Matsumoto K, Onoe T, Kitao A, Tanioka M, Kikukawa Y, et al. 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(3):566-73.
135. Rose PG, Fusco N, Smrekar M, Mossbruger K, Rodriguez M. Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol.* 2003;89(3):429-33.
136. Informe 2015 sobre la situación de los servicios de farmacia hospitalaria en españa: infraestructuras, recursos y actividad [Internet]. [citado 22 de junio de 2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
137. Kallen MA, Terrell JA, Lewis-Patterson P, Hwang JP. Improving Wait Time for Chemotherapy in an Outpatient Clinic at a Comprehensive Cancer Center. *J Oncol Pract.* 2012;8(1):1-7.
138. Lis CG, Rodeghier M, Gupta D. Distribution and determinants of patient satisfaction in oncology: A review of the literature. *Patient Prefer Adherence.* 2009;3:287-304.
139. Thomas S, Glynne-Jones R, Chait I. Is it worth the wait? A survey of patients' satisfaction with an oncology outpatient clinic. *Eur J Cancer Care.* 1997;6(1):50-8.
140. Aboumater HJ, Winner LE, Davis RO, Trovitch PB, Berg MM, Violette KM, et al. No time to waste: decreasing patient wait times for chemotherapy administration using automated prioritization in an oncology pharmacy system. *Am J Manag Care.* 2008;14(5):309-16.
141. Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsson I, et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: An update. *Ann Pharm Fr.* 2013;71(6):376-89.
142. Di Pasqua AJ, Goodisman J, Kerwood DJ, Toms BB, Dubowy RL, Dabrowiak JC. Activation of carboplatin by carbonate. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(1):139-49.
143. Baldo BA, Pagani M. Adverse Events to Nontargeted and Targeted Chemotherapeutic Agents. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):565-96.
144. Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilia N, Kaklamanos I, Kotanidou A, Manolopoulos L, et al. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010;9(3):206-13.

145. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, Hensley ML, Spriggs DR. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol.* 2002;84(3):378-82.
146. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, Miller J, Pires L, Disilvestro P, et al. Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancers program. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):149-51.
147. Ficha Técnica AEMPS Oxaliplatino Accord 5 mg/mL concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [citado 14 de julio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72386/FT_72386.html
148. Ficha Técnica AEMPS Oxaliplatino Hospira 5 mg/mL concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [citado 14 de julio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69518/FT_69518.html
149. Ficha Técnica AEMPS Paclitaxel Accord 6 mg/mL concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [citado 14 de julio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73010/FT_73010.html
150. Ficha Técnica AEMPS Paclitaxel Hospira 6 mg/mL concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [citado 14 de julio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66311/FT_66311.html
151. Xu Q, Trissel LA, Martinez JF. Stability of paclitaxel in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection at 4, 22, or 32 degrees C. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(24):3058-60.
152. Ficha Técnica AEMPS Etopósido Sandoz 20 mg/mL concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [citado 14 de julio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63625/FT_63625.html
153. Ficha Técnica AEMPS EtopósidoTEVA 20 mg/mL concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [citado 14 de julio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64713/FT_64713.html
154. Sancho-Serra M del C, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol.* 2011;41(4):1004-13.
155. Choi J, Harnett P, Fulcher DA. Carboplatin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(2):137-41.
156. Zanutti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2001;19(12):3126-9.

157. Guitart MC. Rapid Drug Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies in the 21st Century. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24:8.
158. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. [Internet]. [citado 1 de julio de 2018]. Disponible en: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>
159. Registro Español de Desensibilizaciones a Medicamentos (REDEME) [Internet]. [citado 1 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.drughypersensitivity.com/>
160. P Tornero, , A Vega, , J Borrás, , R Mielgo, G Gastaminza, M Armisen. Evaluación del registro español de desensibilizaciones a medicamentos (REDEME) durante 5 meses. J Investig Allergol Clin Immunol 2013; 23(2):57-91.
161. Ficha Técnica AEMyPS Yondelis®0,25mg [Internet]. [citado 15 de julio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07417001/FT_07417001.pdf
162. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;81(1):17-38.
163. Study of Omalizumab as Adjuvant Therapy in Chemotherapy Desensitization [Internet]. [citado 5 de julio de 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118987>